

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C12N 15/11, 15/63, 5/10, C07K 16/18, A61K 39/395, 48/00, 31/70, A01K 67/027</b>		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/00603</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>6. Januar 2000 (06.01.00)</b>
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/DE99/01867</b>		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: <b>25. Juni 1999 (25.06.99)</b>			
(30) Prioritätsdaten: <b>198 28 624.4 26. Juni 1998 (26.06.98) DE</b>			
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): <b>DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE).</b>			
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht	
(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): <b>POUSTKA, Annemarie [DE/DE]; Werderstrasse 36, D-69120 Heidelberg (DE). COY, Johannes [DE/DE]; In den schwarzen Gärten 1, D-63762 Gross-Ostheim (DE).</b>		<i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(74) Anwalt: <b>SCHÜSSLER, Andrea; Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).</b>		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: <b>13. April 2000 (13.04.00)</b>	

(54) Title: MODULARLY CONSTRUCTED RNA MOLECULES HAVING TWO SEQUENCE REGION TYPES

(54) Bezeichnung: MODULAR AUFGEBAUTE RNA-MOLEKÜLE MIT ZWEI SEQUENZBEREICHSTYPEN

(57) Abstract

The invention relates to modularly constructed RNA molecules which can bind to a ligand and which are characterized by two sequence regions. Said first sequence region contributes to the maintenance of the three-dimensional structure of the RNA molecule, and a second sequence region is responsible for the specific bond of the ligand. These RNA molecules, e.g. the NINTROX-RNA, can be used for directly influencing the gene expression. The invention also relates to vectors containing the inventive RNA molecules, to medicaments and diagnostic compositions which contain said RNA molecules or vectors, to an antibody which specifically recognizes these RNA molecules or antisense RNA which specifically binds to these RNA molecules, or to ribozymes which split these RNA molecules. In addition, the invention relates to non-human mammals whose NINTROX gene is modified by inserting a heterologous sequence and to the cells obtained therefrom.

(57) Zusammenfassung

Beschrieben werden modular aufgebaute RNA-Moleküle, die an einen Liganden binden können und durch zwei Sequenzbereiche gekennzeichnet sind, einen ersten Sequenzbereich, der zur Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls beiträgt, und einen zweiten Sequenzbereich, der für die spezifische Bindung des Liganden verantwortlich ist. Diese RNA-Moleküle, beispielsweise die NINTROX-RNA, können zur direkten Beeinflussung der Genexpression verwendet werden. Beschrieben werden ferner die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle enthaltende Vektoren sowie Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen, die die vorstehenden RNA-Moleküle bzw. Vektoren enthalten, ein diese RNA-Moleküle spezifisch erkennender Antikörper bzw. spezifisch an diese RNA-Moleküle bindende Antisense-RNA oder diese RNA-Moleküle spaltende Ribozyme. Außerdem betrifft die Erfindung nichtmenschliche Säugetiere, deren NINTROX-Gen durch Insertion einer heterologen Sequenz verändert ist und daraus erhaltene Zellen.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An

SCHÜSSLER Andrea  
Truderinger Str. 246  
D-81825 München

**EINGEGANGEN**

- 6. MRZ. 2000

Erled. ....

**PCT**

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES  
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS  
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

*28.4. 11.07. Wof*

		Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)	28/02/2000
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>K 2690 - sch/ms1</b>		WEITERES VORGEHEN	siehe Punkte 1 und 4 unten
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/DE 99/ 01867</b>		Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	25/06/1999
Anmelder <b>DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM... et al.</b>			

1.  Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.

**Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:**

Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

**Bis wann sind Änderungen einzureichen?**

Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

**Wo sind Änderungen einzureichen?**

Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,  
Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

**Nähere Hinweise** sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

2.  Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a übermittelt wird.
3.  **Hinsichtlich des Widerspruchs** gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß
- der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.
  - noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.

4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:

Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90 bis 90<sup>bis</sup>.3 vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswahlerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter <b>Chantal Meyer</b>
--	---

## ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

### HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

#### Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

#### Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

#### Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

#### In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu nummerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen, die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunumerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu nummerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

#### Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

## ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]: "Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]: "Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]: Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt."Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]: "Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

### "Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigefügt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen.

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

### Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

### Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amtes sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  <b>K 2690 - sch/msl</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen  <b>PCT/DE 99/ 01867</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr)  <b>25/06/1999</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  <b>26/06/1998</b>
Anmelder  <b>DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGZENTRUM... et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
  - Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
  - in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
  - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
  - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_**

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01867

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01867

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6	C12N15/11	C12N15/63	C12N5/10	C07K16/18	A61K39/395
	A61K48/00	A61K31/70	A01K67/027		

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SEAGER ET AL.: "Introductory Chemistry. General, Organic, Biological" 1979 , SCOTT, FORESMAN AND COMPANY , GLENVIEW, ILLINOIS, CHAPTER 25.7 THE RNAS, SEITE 497-503, XP002130192 Seite 499; Abbildung 25.14 ---	1,4,6
X	REICHWALD ET AL.: "Homo sapiens chromosome X, PAC 671D9, complete sequence" EMBL SEQUENCE DATABASE, 6. April 1998 (1998-04-06), XP002130190 HEIDELBERG DE Ac AF031078 das ganze Dokument ---	1-8 -/-

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10. Februar 2000

28/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bewilligter Bediensteter

Ceder, O

## INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01867

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	REICHWALD ET AL.: "Homo sapiens chromosome X, Mecp2 locus, complete sequence" EMBL SEQUENCE DATABASE, 6. April 1998 (1998-04-06), XP002130191 HEIDELBERG DE	1-8
Y	Ac AF030876 das ganze Dokument ---	1,7,9-26
Y	WO 93 10228 A (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION) 27. Mai 1993 (1993-05-27) Zusammenfassung; Ansprüche Seite 4 -Seite 9 ----	1,7,9-26
A	WO 95 24503 A (RAPAPORT ET AL.) 14. September 1995 (1995-09-14) Zusammenfassung -----	21,22

**INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/DE 99/01867

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
WO 9310228	A 27-05-1993	AU	679432	B	03-07-1997
		AU	3071392	A	15-06-1993
		EP	0614487	A	14-09-1994
		US	5756348	A	26-05-1998
-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO 9524503	A 14-09-1995	AU	1893095	A	25-09-1995
		EP	0759092	A	26-02-1997
		US	5955273	A	21-09-1999
-----	-----	-----	-----	-----	-----

## PCT

## BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

## Anhang zum Antrag auf internationale vorläufige Prüfung

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01867	Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2690 - sch/msl	Eingangsstempel der IPEA
<p>Anmelder Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg</p>	
<b>Berechnung der vorgeschriebenen Gebühren</b>	
1. Gebühr für die vorläufige Prüfung .....	EUR 1533,00 P
2. Bearbeitungsgebühr ( <i>Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der Bearbeitungsgebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld H einzutragende Betrag 25 % der Bearbeitungsgebühr.</i> ).....	EUR 147,00 H
3. Gesamtbetrag der vorgeschriebenen Gebühren Addieren Sie die Beträge in den Feldern P und H und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein .....	EUR 1680,00 INSGESAMT
<b>Zahlungsart</b>	
<input type="checkbox"/> Abbuchungsauftrag für das laufende Konto bei der IPEA (siehe unten)	<input type="checkbox"/> Barzahlung
<input checked="" type="checkbox"/> Scheck 5608	<input type="checkbox"/> Gebührenmarken
<input type="checkbox"/> Postanweisung	<input type="checkbox"/> Kupons
<input type="checkbox"/> Bankwechsel	<input type="checkbox"/> Sonstige ( <i>einzeln angeben</i> ):

**Abbuchungsauftrag (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Behörden)**

Die IPEA/  wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.

(*dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften der IPEA über laufende Konten dieses Verfahren erlauben*) wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

Kontonummer	Datum (Tag/Monat/Jahr)	Unterschrift
-------------	------------------------	--------------

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweisilben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/

PCT

KAPITEL II

## ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:  
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung  
die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem  
Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten  
alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA

Eingangsdatum des ANTRAGS

Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts K 2690 - sch/msl
Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01867	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 25. Juni 1999 (25.06.99)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 26. Juni 1998 (26.06.98)
Bezeichnung der Erfindung <b>Modular aufgebaute RNA-Moleküle mit zwei Sequenzbereichstypen</b>		
Feld Nr. II ANMELDER		
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)  Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung des öffentlichen Rechts Im Neuenheimer Feld 280 D-69120 Heidelberg		Telefonnr.:  Telefaxnr.:  Fernschreibnr.:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)  POUSTKA, Annemarie Werderstrasse 36 D-69120 Heidelberg		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)  COY, Johannes In den schwarzen Gärten 1 D-63762 Gross-Ostheim		
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE	
<input type="checkbox"/> Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.		

**Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT**

Die folgende Person ist  Anwalt  gemeinsamer Vertreter und  ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.  
 wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.  
 wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: <i>(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)</i>	Telefonnr.: <b>089/42724748</b>
SCHÜBLER, Andrea Truderinger Str. 246 81825 München	Telefaxnr.: <b>089/42724749</b>
	Fernschreibnr.:

Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

**Feld Nr. IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG****Erklärung betreffend Änderungen:\***

1. Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage  der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung der Beschreibung  in der ursprünglich eingereichten Fassung  unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
  - der Patentansprüche  in der ursprünglich eingereichten Fassung  unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19 (ggf. zusammen mit Begleitschreiben)  unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
  - der Zeichnungen  in der ursprünglich eingereichten Fassung  unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34 aufgenommen wird.
  - Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.
  - Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*
- \* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung: ..... deutsch .....

- dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde.  
 dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde.  
 dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.  
 dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

**Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN**

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (*das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind*) mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

**Feld Nr. VI KONTROLLISTE**

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr. IV angegebenen Sprache bei:

- |  |   |         |
|--|---|---------|
| 1. Übersetzung der internationalen Anmeldung                                     | : | Blätter |
| 2. Änderungen nach Artikel 34  | : | Blätter |
| 3. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19  | : | Blätter |
| 4. Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19 | : | Blätter |
| 5. Begleitschreiben  | : | Blätter |
| 6. Sonstige (einzelne aufführen)   | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten	nicht erhalten
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- |  |   |
|--|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung                      | 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift                            |
| 2. <input type="checkbox"/> unterzeichnete gesonderte Vollmacht                              | 5. <input type="checkbox"/> Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll in computerlesbarer Form |
| 3. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): | 6. <input checked="" type="checkbox"/> sonstige (einzelne aufführen): Scheck 5608                   |

**Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETER**

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

München, den 24. Januar 2000

Dr. Andrea Schüßler

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von  
BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1 Absatz b:

3.  Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5. unten, finden keine Anwendung.  Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet
4.  Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.
5.  Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:

**VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHÜSSLER Andrea  
Truderinger Str. 246  
D-81825 München

Huber & Schüßler  
Patentanwälte  
29. SEP. 2000

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS  
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 27.09.2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

K 2690 - sch/msl

**WICHTIGE MITTEILUNG**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01867	Internationales Anmelddatum (Tag/Monat/Jahr) 25/06/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26/06/1998
--	--	--

Anmelder

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM... et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

**4. ERINNERUNG**

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung  
beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Vullo, C

Tel. +49 89 2399-8061



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>K 2690 - sch/msl</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/DE99/01867</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) <b>25/06/1999</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>26/06/1998</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>C12N15/11</b>		
Anmelder <b>DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM... et al.</b>		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p> <p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p>I    <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II   <input type="checkbox"/> Priorität III   <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV   <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V    <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI   <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII   <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII   <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		

Datum der Einreichung des Antrags <b>24/01/2000</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts <b>27.09.2000</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter   Kalsner, I Tel. Nr. +49 89 2399 8708

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01867

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-17 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-26 ursprüngliche Fassung

### Zeichnungen, Blätter:

1/21-21/21 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:  
 Ansprüche, Nr.:  
 Zeichnungen, Blatt:

3.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erforderlicher Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- die gesamte internationale Anmeldung.  
 Ansprüche Nr. 20-22.

Begründung:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE99/01867

- Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 20-22 sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 2, 3, 5, 8-19, 23-26 Nein: Ansprüche 1, 4, 6, 7
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 2, 3, 5, 8-19, 23-26
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-19, 23-26 Nein: Ansprüche

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

**Zu Abschnitt III: Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

**Ansprüche 20-22** entsprechen nicht den Erfordernissen von Art. 5 PCT:

Aus der Beschreibung geht in keiner Weise hervor, daß die beanspruchten RNA-Moleküle auch tatsächlich die Funktion erfüllen, die ihnen zugeschrieben wird. Die Beschreibung enthält auch keinerlei Beispiele, die die postulierten Wirkungen der beanspruchten RNA in irgendeiner Weise bestätigen würden. **Ansprüche 20-22**, die sich auf die Verwendung der RNA-Moleküle zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumorerkrankungen oder Erkrankungen des Zentralnervensystems beziehen, sind daher in der Beschreibung nicht gestützt.

**Zu Abschnitt V: Begründete Feststellung hinsichtlich Neuheit, erfinderischer Tätigkeit und gewerblicher Anwendbarkeit**

**1) Dokumente**

D1...Seager et al. (1979) Introductory Chemistry; S. 499; Abb. 25.14

D2...Reichwald et al. (1998) EMBL sequence database Acc. No. AF031078

D3...Reichwald et al. (1998) EMBL sequence database Acc. No. AF030876

**2) Neuheit und erfinderische Tätigkeit**

- 2.1) **Anspruch 1** bezieht sich auf ein RNA-Molekül, das an einen Liganden binden kann und folgende Sequenzbereiche umfaßt: (a) einen die dreidimensionale Struktur des RNA Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich und (b) einen Sequenzbereich für die spezifische Bindung des Liganden.

RNA, die diese Merkmale erfüllt, ist z. B. Transfer-RNA (siehe D1). **Anspruch 1** und abhängige **Ansprüche 4 und 6** können daher nicht als neu anerkannt werden.

- 2.2 **Anspruch 7**, der sich auf eine DNA-Sequenz bezieht, die die RNA-Molekül nach einem der vorangegangenen Ansprüche kodiert, kann im Hinblick auf die in D2

oder D3 veröffentlichte Sequenz nicht als neu anerkannt werden.

**2.2) Ansprüche 2, 3, 5, 8-19 und 23-26 entsprechen formell den Erfordernissen von Art. 33(2) PCT:**

Wie aus D2 und D3 ersichtlich ist, ist die DNA-Sequenz der Abb. 1 in der EMBL-Datenbank veröffentlicht. Da diesem Dokument jedoch nicht zu entnehmen ist, daß die Sequenz näher analysiert oder charakterisiert wurde, können diese Dokumente für **Ansprüche 2, 3, 5 und 8-26** formell nicht als neuheitsschädlich angesehen werden.

**2.3) Für Ansprüche 2, 3, 5, 8-19 und 23-26 kann jedoch aus den folgenden Gründen keine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden:**

Die Computer-unterstützte Analyse von bereits veröffentlichten DNA-Sequenzen und deren daraus abgeleitete potentielle Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten, ohne diese durch wenigstens ein konkretes Beispiel zu bestätigen, kann nicht als erfinderisch angesehen werden. Das trifft insbesondere auf die vorliegenden Ansprüche zu, die sich auf eine undefinierte Anzahl von RNA-Molekülen beziehen, deren einziges Merkmal ist, daß sie sowohl einen Bereich enthalten, der eine dreidimensionale Struktur bilden kann als auch einen Bereich, der einen Liganden binden kann.

**Zu Abschnitt VIII: Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

**Ansprüche 1-7** entsprechen nicht den Erfordernissen von Art. 6 PCT.

**Anspruch 1** ist nicht durch technische Merkmale charakterisiert. Das beanspruchte RNA-Molekül ist daher unzureichend definiert, sodaß es für den Fachmann unzumutbar erscheint, zu bestimmen ob ein gegebenes RNA-Molekül unter den Schutzmfang des Anspruchs fällt oder nicht.

**Ansprüche 2 und 3** versuchen das RNA-Molekül von Anspruch 1 näher zu definieren. Der dabei gewählte Wortlaut führt zu weiteren Unklarheiten. Es ist z. B. nicht klar welcher Bereich der Abb. 3 tatsächlich in Anspruch 2 bzw. 3 definiert ist.

"Der Balken" am Rand der dargestellten Sequenz bezeichnet z. B. eine Sequenz, die die Nukleotide von 820-1020, 820-1021, 820-1023, etc., oder 821-1020, 821-1021, etc. umfassen kann. Weiters beziehen sich Ansprüche 2 und 3 auf "verwandte Sequenzen". Laut Beschreibung (S. 4) können dies beliebige nicht näher definierte Sequenzen sein. Der Schutzmfang der Ansprüche ist somit nicht klar.

Darüber hinaus entsprechen **Ansprüche 2 und 3** nicht den Erfordernissen von Regel 6.2(a) PCT, die besagt, daß Ansprüche sich nicht auf Abbildungen beziehen sollen.

PCT

**ANTRAG**

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) K 2690 - sch/msl

**Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG**

Modular aufgebaute RNA-Moleküle mit zwei Sequenzbereichstypen

**Feld Nr. II ANMELDER**

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.  
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Stiftung des öffentlichen Rechts  
Im Neuenheimer Feld 280  
D-69120 Heidelberg

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

alle Bestimmungsstaaten

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

**Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER**

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.  
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

nur Anmelder

Anmelder und Erfinder

nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

alle Bestimmungsstaaten

alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

nur die Vereinigten Staaten von Amerika

die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

**Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT**

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:  Anwalt  gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Telefonnr.:

089/42724748

Dr. Andrea Schüßler  
Truderinger Str. 246

Telefaxnr.:

089/42724749

D-81825 München

Fernschreibnr.:

Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

**Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER***Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.  
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

COY, Johannes  
In den schwarzen Gärten 1  
D63762 Groß-Ostheim

Diese Person ist:

- nur Anmelder  
 Anmelder und Erfinder  
 nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.  
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- nur Anmelder  
 Anmelder und Erfinder  
 nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.  
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- nur Anmelder  
 Anmelder und Erfinder  
 nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung.  
Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- nur Anmelder  
 Anmelder und Erfinder  
 nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

**Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN**

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

**Regionales Patent**

- AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guine, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albanien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> LT Litauen .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Österreich .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxemburg .....                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> LV Lettland .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republik Moldau .....                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina .....               | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagaskar .....                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien ..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgarien .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY Belarus .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein .....  | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland .....                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Kuba .....                              | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik .....             | <input checked="" type="checkbox"/> RO Rumänien .....  |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland .....                                  | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation .....                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Dänemark .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estland .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> SE Schweden .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spanien .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapur .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finnland .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> SI Slowenien .....                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich .....            | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slowakei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tadschikistan .....                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> GW Guine-Bissau .....                      | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> HR Kroatien .....                          | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago .....                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesien .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika .....                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> IS Island .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Usbekistan .....                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> VN Vietnam .....   |
| <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenia .....                             | <input checked="" type="checkbox"/> YU Jugoslawien .....                                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> KG Kirgisistan .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Simbabwe .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea ..... |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea .....                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kasachstan .....                        |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia .....                           |  |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten (für die Zwecke eines nationalen Patents), die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

- .....
- .....

**Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen:** Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITYANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine: nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 26 Juni 1998 (26.06.98)	198 28 624.4	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) 1 bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)  
 \* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

#### Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE EPA

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zwei-buchstaben-Code kann benutzt werden)	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist): Datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Staat (oder regionales Amt)
ISA / EPA			

#### Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 3	<input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 17	<input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 4	<input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 1	<input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : 21	<input type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : 14	<input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 60	<input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
	<input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
	<input checked="" type="checkbox"/> Sonstige (einzelh aufführen): Scheck, Kopie f. Priobeleg

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): Sprache, in der die internationale Anmeldung eingebracht wird: DE

#### Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

München, den 22. Juni 1999

Dr. Andrea Schüßler

Vom Anmeldeamt auszufüllen		
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen einge-gangen: <input type="checkbox"/>	
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	<input type="checkbox"/> nicht ein-gegangen:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:	

Anmelder: Deutsches Krebsforschungszentrum  
Unser Zeichen: K 2690 - hu / msl

### **Modular aufgebaute RNA-Moleküle mit zwei Sequenzbereichstypen**

Die vorliegende Erfindung betrifft RNA-Moleküle, die durch zwei Sequenzbereichstypen gekennzeichnet sind, einen ersten Sequenzbereichstyp, der zur Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls beiträgt, und einen zweiten Sequenzbereichstyp, der für die spezifische Bindung eines Liganden verantwortlich ist. Vorzugsweise sind diese RNA-Moleküle zur direkten Kontrolle der Genexpression von Nutzen. Die vorliegende Erfindung stellt ferner die für die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle abgeleitete DNA-Sequenz und diese enthaltende Vektoren bereit. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen, die die vorstehenden RNA-Moleküle bzw. Vektoren enthalten, einen diese RNA-Moleküle spezifisch erkennenden Antikörper bzw. spezifisch an diese RNA-Moleküle bindende Antisense-RNA oder diese RNA-Moleküle spaltende Ribozyme. Außerdem betrifft die Erfindung nicht-menschliche transgene Säuger und daraus erhaltene Zellen.

Die Regulation der Genexpression bei Eukaryonten erfolgt in der Regel über Proteine, die üblicherweise an bestimmte regulatorische Sequenzen stromaufwärts des zu exprimierenden Gens spezifisch binden und eine charakteristische Wirkung zeigen (RNA-Polymerasen, Transkriptionsfaktoren, Hormon-aktivierbare Rezeptoren etc.). Bisher sind nur wenige Beispiele für die Kontrolle der Genexpression direkt über RNA-Moleküle bekannt. Dazu zählen die für die Inaktivierung des gesamten X-Chromosoms verantwortliche RNA "XIST" ("X-Chromosome inactivation specific transcript"), eine mit IPW bezeichnete RNA ("imprinted in Prader-Willi syndrome") und die RNA H19, die einen Tumorsuppressor darstellt und an der Steuerung bestimmter Entwicklungsvorgänge beteiligt ist. Die artifizielle Kontrolle der Genexpression wird inzwischen durch die Verwendung von spezifisch an mRNAs bindende Antisense-RNAs bewirkt bzw. durch die Verwendung katalytisch aktiver RNA-Moleküle, so genannter Ribozyme, die an die Ziel-RNA nicht nur spezifisch binden, sondern diese

auch spalten und somit inaktivieren. Allerdings sind die Einsatzmöglichkeiten für diese Antisense-RNAs bzw. Ribozyme begrenzt, vor allem hinsichtlich des zu bindenden und inaktivierenden Liganden, bei dem es sich grundsätzlich nur um RNA handeln kann.

Somit besteht ein Bedarf nach der Bereitstellung von Verbindungen, die universell unterschiedlichste Zielmoleküle, beispielsweise DNA, RNA, Proteine oder niedermolekulare Substanzen, erkennen bzw. inaktivieren können und beispielsweise für die Kontrolle der Genexpression und damit natürlich auch die Prävention und Behandlung von Krankheiten, die mit einer Störung der Genexpression einhergehen, geeignet sind.

Somit liegt der Erfindung im wesentlichen das technische Problem zugrunde, solche Verbindungen bereitzustellen, die unter anderem für die Prävention oder Therapie (und auch Diagnose) von solchen Erkrankungen von Nutzen sind.

Die Lösung dieses technischen Problems wurde durch die Bereitstellung der in den Patentansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen erreicht.

Von den Erfindern konnte ein RNA-Molekül identifiziert werden, das die vorstehend beschriebenen, erwünschten Eigenschaften aufweist. Dieses RNA-Molekül wird durch das Gen "NINTROX" (No INTROns X-chromosome) kodiert, das keine Introns besitzt, auf dem X-Chromosom lokalisiert ist und für kein Protein kodiert. Dieses RNA-Molekül ist Teil von bestimmten (längerem) Transkripten des MeCP2-Gens. Das MeCP2-Gen (Methyl-CpG-Bindepotein 2) in Xq28 weist ein Transkript von ca. 1,8 kb auf, das für das MeCP2-Protein kodiert. Die oben beschriebene RNA ist Teil von längeren MeCP2-Transkripten, die auch das MeCP2-Protein kodieren, aber einen unterschiedlichen 3'-nicht-translatierten Bereich aufweisen. Dieser 3'-nicht translatierte Bereich hat entscheidende Bedeutung für das MeCP2-Gen und dessen Funktion. Im nachfolgenden ist der Begriff "NINTROX" mit den erwähnten längeren Transkripten des MeCP2-Gens gleichbedeutend.

Die genomische Sequenz des menschlichen NINTROX-Gens ist in Figur 1 gezeigt und die genomische Sequenz des murinen NINTROX-Gens in Figur 2. In Figur 3

wurde ein Sequenzvergleich zwischen humaner und muriner Sequenz durchgeführt. Daraus sieht man, daß es einige sehr sequenzkonservierte Bereiche gibt, die sich gemäß einer per Computer durchgeführten Energieanalyse durch eine hohe Energie auszeichnen (vgl. Fig. 4).

Während der Wirkungsmechanismus der vorstehend diskutierten, auf RNA-Ebene wirksamen Gene vollkommen unklar war, konnte durch die Analyse des NINTROX-Gens zum ersten Mal das Wirkprinzip eines solchen Gens, das nachstehend genauer beschrieben wird, ermittelt werden. Das NINTROX-Gen trägt wesentlich zur Aufrechterhaltung der Funktionen des ZNS insbesondere des Hippocampus bei. Defekte in diesem Gen führen zu Einschränkungen der ZNS-Funktionen, die bis zu mentalen Retardierungen reichen. Des Weiteren übt das NINTROX-Gen eine wichtige Funktion bei der Kontrolle der Zellproliferation aus. Dabei können Veränderungen in diesem Gen zu Fehlern in der Kontrolle des Zellwachstums, beispielsweise zu Krebs, führen. Veränderungen in diesem Gen können zu einer verstärkten oder verringerten DNA-Methylierung führen. Eine verstärkte DNA-Methylierung kann unter anderem die Aktivität von wachstumskontrollierenden Genen (Tumorsuppressorgene) einschränken oder unterbinden und somit zu einer generell erhöhten Krebsrate führen. Eine verringerte DNA-Methylierung kann unter anderem zu einer Überexpression von Genen und damit einhergehend zu Entwicklungsstörungen der Zelle oder des Gesamtorganismus führen. Die weiteren Untersuchungen ergaben, daß das Expressionsmuster des NINTROX-Gens gewebe- und entwicklungsspezifisch erfolgt. Die Northern-Analysen zeigten eine Expression in allen untersuchten fötalen und adulten Geweben. Es konnten keine Sequenzhomologien mit bereits bekannten Sequenzen festgestellt werden.

Die Strategie, die zur Identifizierung dieses Nucleinsäuremoleküls führte, wird nachstehend beschrieben. Im Rahmen der systematischen Analyse der q28-Region des menschlichen X-Chromosoms konnten verschiedene exprimierte Sequenzen nachgewiesen und isoliert werden. Mit Hilfe dieser exprimierten Sequenzen konnten einige bisher noch nicht bekannte Gene gemäß Standardmethoden identifiziert und charakterisiert werden, u.a. das der vorliegenden Anmeldung zugrunde liegende NINTROX-Gen.

Interessanterweise zeigen die erfindungsgemäßen NINTROX-RNA-Moleküle einen modularen Aufbau, d.h., sie sind durch das Vorhandensein von zwei verschiedenen Sequenzbereichstypen gekennzeichnet. Während der eine Sequenzbereich die Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur erlaubt und, wie sich durch Vergleich der Sequenzen aus verschiedenen Spezies (Mensch, Hamster, Känguru, Makaken, Orang-Utan, Schimpansen und Ratte; vgl. Fig. 5) ergibt, nur bedingt konserviert ist, ist der zweite Sequenzbereich, der für die spezifische Bindung an das Zielmolekül verantwortlich ist, sequenzkonserviert. Aufgrund dieser modularen Bauweise der NINTROX-RNA ist es möglich, diese so zu modifizieren, daß ihre Wirkung nicht nur auf die vorstehend beschriebene Kontrolle der Genexpression beschränkt ist, sondern für eine Vielzahl von Möglichkeiten eingesetzt werden kann. Neben der Kontrolle der Genexpression kann mit Hilfe solcher modular aufgebauter RNA-Moleküle auch die Struktur (z.B. Chromatinstruktur, Nuclear-Scaffold) von chromosomalnen Bereichen verändert werden. Hierdurch ergibt sich die bisher nicht bekannte Möglichkeit, die Expression von größeren genomischen Bereichen gezielt beeinflussen zu können. So können bestimmte Sequenzbereiche der beiden Module des NINTROX-Gens durch andere Sequenzen oder sogar artifizielle Sequenzen ersetzt werden, wodurch (a) die Wechselwirkung dieser RNA mit anderen Bindungspartnern (RNA, DNA, andere Makromoleküle und niedermolekulare Verbindungen) oder deren biochemische Umsetzung (z.B. Erhöhung oder Erniedrigung der Umsatzrate) gezielt verändert werden, wodurch das RNA-Molekül gezielt neuen Aufgaben angepaßt werden kann, und/oder (b) die dreidimensionale Struktur der NINTROX-RNA gezielt spezifischen Anforderungen angepaßt werden kann. Dadurch kann eine teilweise oder völlig neuartige Funktion des erfindungsgemäßen NINTROX-RNA-Moleküls erzielt werden.

Somit betrifft eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein RNA-Molekül, das an einen Liganden binden kann und folgende Sequenzbereiche umfaßt: (a) einen die dreidimensionale Struktur des RNA-Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich, und (b) einen Sequenzbereich für die spezifische Bindung des Liganden.

Der hier verwendete Ausdruck "einen die dreidimensionale Struktur des RNA-Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich" besitzt folgenden Begriffinhalt. Dreidimensionale RNA-Strukturen werden durch Basenpaarung verschiedener Basen innerhalb

des RNA-Moleküls ermöglicht. Hierbei werden Strukturen wie "Stems" oder "Loops" gebildet. Viele dieser Strukturen ergeben so die Gesamtstruktur des RNA-Moleküls. Eine Sequenzänderung innerhalb des RNA-Moleküls kann ohne Folgen für die räumliche Struktur bleiben, wenn die Sequenzveränderung die Basenpaarungen nicht verändert oder wenn die Sequenzänderung durch eine zweite Sequenzänderung ausgeglichen wird. Wird beispielsweise die Basenpaarung A-T zerstört, indem das A zum G mutiert, so kann diese Mutation durch die weitere Mutation des T zum C ausgeglichen werden. Dadurch ändert sich zwar die Sequenz, aber die räumliche Struktur bleibt gleich. Dies hat zur Folge, daß die diesselbe RNA-Struktur durch extrem viele unterschiedliche RNA-Sequenzen gebildet werden kann. Hinweise auf bestimmte RNA-Strukturen ergibt die Analyse der darin enthaltenen Energie. Diese Analyse kann mittels kommerziell erhältlicher Computerprogramme (z.B. "FOLD"; Michael Zuker und P. Stiegler: Optimal Computer Folding of Large RNA Sequences using Thermodynamics and Auxiliary Information, Nucleic Acids Research (81), 9(1), S. 133) durchgeführt werden. Je geringer der Energieinhalt einer bestimmten Sequenz ist, desto stabiler sind die dreidimensionalen RNA-Strukturen. Die Analyse des NINTROX-Gens zeigte eine konservierte Verteilung dieser energiearmen Strukturen (vgl. Fig. 4). Die Basensequenz dieser RNA-Bereiche sind bei verschiedenen Spezies sehr unterschiedlich, der Energieinhalt ist aber äußerst konserviert. In Fig. 3 sind dies die Sequenzbereiche, die nicht durch einen schwarzen Balken am Rand gekennzeichnet sind. Dies bedeutet, daß die dreidimensionale Struktur des RNA-Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich nicht sequenz-, aber energiekonserviert ist. So richten sich Modifikationen dieses Sequenzbereichs auch nicht nach der Basensequenz, sondern nach der Erhaltung des ermittelten Energieinhalts.

Der hier verwendete Ausdruck "ein Sequenzbereich für die spezifische Bindung des Liganden" betrifft einen Sequenzbereich, der so beschaffen ist, daß er den gewünschten Liganden spezifisch binden kann. Diese Sequenzbereiche sind sehr sequenzkonserviert. In Fig. 3 sind diese Bereiche durch einen schwarzen Balken am Rand gekennzeichnet und haben einen hohen Energieinhalt (vgl. Fig. 4). Dies deckt sich mit der Beobachtung, daß diese Sequenzbereiche nicht "verpackt" sind, sondern nach außen gerichtet sind und für die Bindung des Liganden, enzymatische Reaktionen oder die Bindung an andere RNA- oder DNA-Sequenzen verantwortlich sind. Falls es sich bei dem zu bindenden Liganden um ein RNA-Molekül oder ein DNA-

Molekül handelt, wird dieser Sequenzbereich zu einem entsprechenden, ausreichend langen Abschnitt des RNA-Moleküls oder DNA-Moleküls Komplementarität aufweisen. Falls es sich bei dem zu bindenden Liganden um ein Protein handelt, kann der Sequenzbereich (b) ganz oder teilweise durch eine DNA-Sequenz ausgetauscht oder ergänzt werden, von der bekannt ist, daß sie das gewünschte Protein spezifisch bindet.

Die beiden oben beschriebenen Sequenztypen kommen mehrere Male innerhalb der NINTROX-RNA vor. Der Austausch oder die Veränderung einzelner solcher Module ermöglicht die gezielte Veränderung der NINTROX-RNA. So ist bei einer Modifikation des die dreidimensionale Struktur aufrechterhaltenden Moduls auf den ermittelten Energieinhalt zu achten, sodaß dieser einen minimalen Wert beibehält. Die Modifikation des anderen Sequenzbereichs, obwohl dieser gerade als sequenzkonserviert gilt, unterliegt nur geringen Beschränkungen. So kann dieser Bereich ganz oder teilweise weggelassen werden oder kann Insertionen enthalten. Beispielsweise können auch Sequenzen in das NINTROX-RNA-Molekül integriert werden, die bekannte biochemische Eigenschaften aufweisen oder bestimmte DNA-, RNA-Moleküle oder Proteine binden. Darüber hinaus können Zufallssequenzen unterschiedlicher Länge an verschiedenen Stellen des NINTROX-Gens eingebaut werden und danach kann auf spezifische Eigenschaften wie biochemische Umsetzung, spezifische Bindung usw. selektiert werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen RNA-Moleküls umfaßt der Sequenzbereich (a) die in Figur 3 nicht am Rand gekennzeichneten Sequenzbereiche oder dazu verwandte Sequenzen, die ebenfalls die Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls erlauben und von dem Sequenzbereich (a) in Figur 3 abweicht. Diese Abweichungen betreffen die Addition, Deletion und/oder Insertion von Basen, wobei der für die Sequenz von Figur (3) ermittelte Energieinhalt zu mindestens 80 %, vorzugsweise mindestens 85 % und mehr bevorzugt zu mindestens 90 % erhalten bleibt. Vorzugsweise bleibt bei diesen eingeführten Änderungen die ursprüngliche dreidimensionale Struktur erhalten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfaßt der Sequenzbereich (b) des erfindungsgemäßen RNA-Moleküls die in Figur 3 dargestellten Sequenzen, die am

Rand mit schwarzen Balken versehen sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen RNA-Moleküls handelt es sich bei dem zu bindenden Liganden um ein DNA-Molekül oder ein Protein oder Enzym, z.B. DNA-Polymerase I. Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße RNA-Molekül eine Poly(A)-Sequenz am 3'-Ende, was zur Stabilität in einer gewünschten Wirtszelle beitragen kann.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das erfindungsgemäße RNA-Molekül zur Kontrolle der Genexpression verwendet. Dazu wird der Sequenzbereich (b) so modifiziert, daß er ein für die Genexpression verantwortliches Protein bindet, oder an einen bestimmten DNA-Bereich des Zielgens, wodurch beispielsweise die Anlagerung von Proteinen, die einen die Genexpression hemmenden oder fördern den Einfluß haben, behindert oder unterbunden wird, oder auch direkt an die mRNA des Zielgens, wodurch beispielsweise die Translation behindert oder unterbunden wird. Der Fachmann kann ohne weiteres durch entsprechende Modifikationen des Sequenzbereichs (b) und evtl. auch des Sequenzbereichs (a) das erfindungsgemäße RNA-Molekül so modifizieren, daß es den gewünschten Liganden bindet und so die Genexpression in dem gewünschten Maß kontrolliert.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine, das erfindungsgemäße RNA-Molekül kodierende DNA-Sequenz, sowie ein Gen mit folgenden Merkmalen: Es enthält einen Promotor, der die Transkription in einer gewünschten Wirtszelle erlaubt sowie eine damit funktionell verknüpfte, das erfindungsgemäße RNA-Molekül kodierende DNA-Sequenz. Vorzugsweise enthält das Gen zusätzlich ein Terminationssignal und eine Polyadenylierungsstelle.

In einer bevorzugten Ausführungsform umfaßt das erfindungsgemäße Gen die in Figur 1 oder 2 dargestellte Sequenz.

Die das erfindungsgemäße RNA-Molekül kodierenden DNA-Sequenzen oder Gene können auch in einen Vektor inseriert werden. Somit umfaßt die vorliegende Erfindung auch diese DNA-Sequenzen oder Gene enthaltende Vektoren. Die Bezeichnung "Vektor" bezieht sich auf ein Plasmid (z.B. pUC18, pBR322, pBlueScript), auf ein

Virus oder ein anderes geeignetes Vehikel. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die das erfindungsgemäße DNA-Molekül kodierende Sequenz im Vektor mit regulatorischen Elementen funktionell verknüpft, die dessen Expression in prokaryotischen oder eukaryotischen Wirtszellen erlauben. Solche Vektoren enthalten neben den regulatorischen Elementen, beispielsweise einem Promotor, typischerweise einen Replikationsursprung und spezifische Gene, die die phänotypische Selektion einer transformierten Wirtszelle erlauben. Zu den regulatorischen Elementen für die Expression in Prokaryonten, beispielsweise E.coli, zählen der lac-, trp-Promotor oder T7-Promotor, und für die Expression in Eukaryonten der AOX1- oder GAL1-Promotor in Hefe, und der CMV-, SV40-, RVS-40-Promotor, CMV- oder SV40-Enhancer für die Expression in tierischen Zellen. Weitere Beispiele für geeignete Promotoren sind der Metallothionein I- und der Polyhedrin-Promotor. Zu geeigneten Vektoren zählen beispielsweise auf T7 basierende Expressionsvektoren für die Expression in Bakterien (Rosenberg et al., Gene 56(1987), 125), pMSXND für die Expression in Säugerzellen (Lee und Nathans, J.Biol.Chem. 263(1988), 3521) und von Baculovirus abgeleitete Vektoren für die Expression in Insektenzellen.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle kodierenden Sequenzen enthaltende Vektor ein viraler Vektor, beispielsweise ein Vaccinia-Virus oder Adenovirus, der bei einer Gentherapie von Nutzen ist. Besonders bevorzugt sind RNA-Viren, vor allem Retroviren. Beispiele für geeignete Retroviren sind MoMuLV, HaMuSV, MuMTV, RSV oder GaLV. Für Zwecke der Gentherapie können die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle auch in Form von kolloidalen Dispersionen zu den Zielzellen transportiert werden. Dazu zählen beispielsweise Liposomen oder Lipoplexe (Mannino et al., Biotechniques 6 (1988), 682).

Allgemeine, auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren können zur Konstruktion von Expressionsvektoren, die die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle kodierenden Sequenzen und geeignete Kontrollsequenzen enthalten, verwendet werden. Zu diesen Verfahren zählen beispielsweise in vitro-Rekombinationstechniken, synthetische Verfahren, sowie in vivo-Rekombinationsverfahren, wie sie beispielsweise in Sambrook et al., beschrieben sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die vorstehend beschriebenen Vektoren

enthaltende Wirtszellen. Zu diesen Wirtszellen zählen Bakterien, Hefe, Insekten- und Tierzellen, vorzugsweise Säugerzellen. Bevorzugte Säugerzellen sind CHO-, VERO-, BHK-, HeLa-, COS-, MDCK, 293- und WI38-Zellen. Verfahren zur Transformation dieser Wirtszellen, zur phänotypischen Selektion von Transformanten und zur Expression der erfindungsgemäßen Nucleinsäuremoleküle unter Verwendung der vorstehend beschriebenen Vektoren sind auf dem Fachgebiet bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Antikörper, die das erfindungsgemäße RNA-Molekül spezifisch erkennen. Die Antikörper können monoklonale, polyclonale oder synthetische Antikörper sein oder Fragmente davon, beispielsweise Fab-, Fv-oder scFv-Fragmente. Vorzugsweise handelt es sich dabei um einen monokonalen Antikörper. Die erfindungsgemäßen Antikörper können gemäß Standardverfahren hergestellt werden, wobei das erfindungsgemäße RNA-Molekül oder ein Fragment davon als Immunogen dienen. Monoklonale Antikörper können beispielsweise durch das von Köhler und Milstein (Nature 256 (1975), 495) und Galfré (Meth. Enzymol. 73 (1981), 3) beschriebene Verfahren hergestellt werden, wobei Maus-Myelomzellen mit von immunisierten Säugern stammenden Milzzellen fusioniert werden. Diese Antikörper können beispielsweise zur Hemmung der Aktivität der erfindungsgemäßen RNA-Moleküle, beispielsweise zur Beeinflussung der Genexpression, verwendet werden. Die Antikörper können beispielsweise auch in diagnostischen Assays verwendet werden, um nachweisen zu können, ob eine Dysregulation der Genexpression, beispielsweise <sup>und/oder</sup> durch einen Verlust oder Mangel der verantwortlichen NINTROX-RNA einhergeht. Die Antikörper können in Immunassays in Flüssigphase vorliegen oder an einen festen Träger gebunden werden. Dabei können die Antikörper auf verschiedene Art und Weise markiert sein. Geeignete Marker und Markierungsverfahren sind auf dem Fachgebiet bekannt. Beispiele für Immunassays sind ELISA und RIA.

Die Erfindung betrifft ferner Antisense-RNAs, die an ein erfindungsgemäßes RNA-Molekül spezifisch binden und zur Herabsetzung der Expression von Genen, die unter direkter Kontrolle von RNA, beispielsweise NINTROX-RNA, stehen, in vitro oder in vivo verwendet werden können. Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Antisense-RNA an eine Zielzelle führt zu einer herabgesetzten Genexpression und ist für die Behandlung von Erkrankungen besonders nützlich, die durch eine zu hohe Genexpression des unter direkter RNA-Kontrolle stehenden Gens gekennzeichnet

sind (z.B. bei Krebserkrankungen). Dabei können die Antisense-RNAs direkt verabreicht werden oder als diese kodierende DNA, vorzugsweise in einen geeigneten Vektor inseriert. Zu den geeigneten Vektoren zählen alle bereits vorstehend in Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen RNA-Molekülen beschriebenen Vektoren.

Die erfindungsgemäßen Antisense-RNAs umfassen eine Antisense-Sequenz mit mindestens 7 bis 10 oder mehr Nucleotiden, die mit einer Sequenz des erfindungsgemäßen RNA-Moleküls, beispielsweise NINTROX-RNA, spezifisch hybridisieren. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Antisense-RNA eine Länge von etwa 10 bis etwa 50 Nucleotiden oder von etwa 14 bis etwa 35 Nucleotiden auf. In weiteren Ausführungsformen handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Antisense-RNAs um RNAs, die kürzer als etwa 100 Nucleotide oder kürzer als etwa 200 Nucleotide sind. Im allgemeinen sollten die Antisense-RNAs lang genug sein, um eine stabile Doppelhelix zu bilden, jedoch kurz genug (in Abhängigkeit von der Art der Zuführung) um, falls erwünscht, *in vivo* verabreicht werden zu können. Im allgemeinen ist die Antisense-Sequenz zur Gewährleistung einer spezifischen Hybridisierung zu der Ziel-Sequenz im wesentlichen komplementär. In bestimmten Ausführungsformen ist die Antisense-Sequenz genau komplementär zu der Zielsequenz. Die Antisense-RNAs können jedoch auch Nucleotid-Substitutionen, Additionen, Deletionen, Transitionen, Transpositionen oder Modifikationen enthalten, solange die spezifische Bindung an die relevante Zielsequenz als eine funktionelle Eigenschaft der Antisense-RNA beibehalten wird. Die Antisense-RNAs können auch zusätzlich zu den Antisense-Sequenzen weitere Sequenzen enthalten. Die Antisense-RNAs (sowie die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle) können unter Verwendung jedes zur Herstellung von Nucleinsäuren geeigneten Verfahrens hergestellt werden, beispielsweise durch chemische Synthese *de novo* oder durch Clonierung. Eine Antisense-RNA kann beispielsweise auch dadurch hergestellt werden, daß eine Sequenz der Ziel-RNA oder eines Fragments davon in umgekehrter Orientierung funktionell mit einem Promotor verknüpft in einen Vektor (z.B. ein Plasmid) inseriert wird. Unter der Voraussetzung, daß der Promotor und vorzugsweise Terminations- und Polyadenylierungs-sigale korrekt positioniert sind, wird der Strang der inserierten Sequenz, der dem nicht-codierenden Strang entspricht, transkribiert, und dieser wirkt als eine Antisense-RNA.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Ribozyme, die die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle spezifisch spalten und somit auch zur Hemmung der Genexpression von Nutzen sind. Nützliche Ribozyme können 5'- und 3'-terminale Sequenzen umfassen, die zu der Ziel-RNA komplementär sind, und diese können vom Fachmann nach Standardverfahren konstruiert werden (siehe beispielsweise PCT-Veröffentlichung WO 93/23572). Zu den erfindungsgemäßen Ribozymen gehören beispielsweise Ribozyme mit den Merkmalen der Gruppe I-Intron-Ribozyme (Cech, Biotechnology 13 (1995), 323) und "hammerhead"-Ribozyme (Edgington, Biotechnology 10 (1992), 256).

In einer Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Ribozyme per se als Arzneimittel verwendet. In einer anderen Ausführungsform werden Gentherapieverfahren zur Expression von Ribozymen in einer Zielzelle ex vivo oder in vivo angewandt. Die Verfahren zur Verabreichung der Ribozyme bzw. zur Expression der Ribozyme in vivo entsprechen den vorstehend in Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen RNA-Molekülen beschriebenen Verfahren.

Die Isolierung und Charakterisierung des menschlichen NINTROX-Gens und insbesondere des Maushomologs des NINTROX-Gens erlaubt die Etablierung eines Tiermodells, das die Bereitstellung von Therapien und Arzneimitteln für die vorstehend diskutierten Krankheiten erlaubt. Durch die Bereitstellung der Sequenz des NINTROX-Gens ist sowohl eine Diagnose (post- oder pränatal) als auch eine Therapie von Erkrankungen möglich, bei denen die Genexpression durch das Fehlen von NINTROX-RNA oder einen Überschuß von NINTROX-RNA gekennzeichnet ist. Die therapeutische oder diagnostische Anwendung ist jedoch nicht nur auf Krankheiten beschränkt, die mit einer Fehlregulation der Expression eines Gens einhergehen, das unter Kontrolle der NINTROX-RNA steht, sondern die entsprechend den vorstehend beschriebenen Möglichkeiten veränderten RNA-Moleküle bieten darüber hinaus die Möglichkeit völlig neuer Therapeutika.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ferner Arzneimittel, die die vorstehend beschriebenen RNA-Moleküle, Vektoren, Antikörper, Antisense-RNAs oder Ribozyme enthalten. Diese Arzneimittel enthalten gegebenenfalls zusätzlich einen pharmazeutisch verträglichen Träger. Geeignete Träger und die Formulierung derartiger Arzneimittel sind dem Fachmann bekannt. Zu geeigneten Trägern zählen beispiels-

weise Phosphat-gepufferte Kochsalzlösungen, Wasser, Emulsionen, beispielsweise Öl/Wasser-Emulsionen, Netzmittel, sterile Lösungen etc. Die Verabreichung der Arzneimittel kann oral oder parenteral erfolgen. Zu den Verfahren für die parenterale Verabreichung gehören die topische, intra-arterielle (z.B. direkt zu einem Tumor), intramuskuläre, subkutane, intramedulläre, intrathekale, intraventrikuläre, intravenöse, intraperitoneale oder intranasale Verabreichung. Die geeignete Dosierung wird von dem behandelnden Arzt bestimmt und hängt von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von dem Alter, dem Geschlecht, dem Gewicht des Patienten, dem Stadium eines Tumors, der Art der Verabreichung etc..

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Prävention oder Behandlung von Erkrankungen verwendet, die mit einer Störung der Kontrolle der Genexpression in Zusammenhang stehen. Besonders bevorzugt wird das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Behandlung von Tumorerkrankungen oder Erkrankungen des ZNS verwendet. Dabei kann das Arzneimittel in der Gentherapie Verwendung finden, wobei die vorstehend beschriebenen Verfahren bzw. Vektoren zur Einschleusung der erfindungsgemäßen Nucleinsäuren Anwendung finden können. Andererseits kann das erfindungsgemäße RNA-Molekül direkt verabreicht werden, um so in Zellen, die keine funktionalen Kopien des RNA-Moleküls mehr besitzen, normale Expression des Gens wiederherzustellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine diagnostische Zusammensetzung, die das erfindungsgemäße RNA-Molekül, die dieses kodierende DNA-Sequenz oder ein Fragment davon, den erfindungsgemäßen Antikörper oder ein Fragment davon, oder die erfindungsgemäße Antisense-RNA oder ein Fragment davon enthält oder Kombinationen davon, gegebenenfalls zusammen mit einem geeigneten Nachweismittel. Mittels dieser diagnostischen Zusammensetzung kann der Nachweis darüber erfolgen, ob die direkt die Genexpression steuernde RNA, beispielsweise NINTROX-RNA vorhanden ist oder im Vergleich zu einer Kontrolle in zu hoher oder niedriger Konzentration oder mit einer abweichenden Länge vorliegt. Dabei wird vorzugsweise der Antikörper oder ein Fragment davon in den vorstehend beschriebenen Assays oder die Antisense-RNA oder ein Fragment davon als Sonde in Hybridisierungsexperimenten verwendet. Vorzugsweise weist dazu die Sonde eine Länge von mindestens 10, besonders bevorzugt mindestens 15 Basen auf. Geeignete, auf Hybridisierung

basierende Nachweisverfahren sind dem Fachmann bekannt. Geeignete Markierungen für die Sonde sind dem Fachmann ebenfalls bekannt und dazu zählen beispielsweise Markierung mit Radioisotopen, Biolumineszenz-, Chemilumineszenz-, Fluoreszenzmarkern, Metallchelaten, Enzymen etc. Bei diesem Verfahren können dem Fachmann bekannte Methoden bezüglich der Präparation von Gesamt-RNA bzw. poly(A)+RNA aus biologischen Proben, der Auf trennung der RNAs auf nach Größe auftrennenden Gelen, beispielsweise denaturierenden Agarosegelen, der Herstellung und Markierung der Sonde und des Nachweises der Hybride, beispielsweise über "Northern-Blot"; angewandt werden. Vorzugsweise erfolgt dabei die Diagnose von Erkrankungen, wie sie vorstehend im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Arzneimitteln beschrieben wurden.

Eine Diagnose kann auch auf DNA-Ebene erfolgen. Dabei wird mit den vorstehend beschriebenen Nucleinsäuremolekülen die Intaktheit des Gens, das die an der Regulation der Genexpression direkt beteiligte RNA, beispielsweise NINTROX-RNA, kodiert untersucht (beispielsweise hinsichtlich Vorhandensein, Länge oder Mutationen). Bei diesem Verfahren können dem Fachmann bekannte Methoden bezüglich der Präparation von DNA aus biologischen Proben, des Restriktionsverdaus der DNA, der Auf trennung der Restriktionsfragmente auf nach Größe auftrennenden Gelen, beispielsweise Agarosegelen, der Herstellung und Markierung der Sonde und des Nachweises der Hybridisierung, beispielsweise über "Southern-Blot"; angewandt werden. Der vorstehende Nachweis kann auch über PCR durchgeführt werden. Dabei werden Primer verwendet, die die kodierende Sequenz flankieren. Diagnostisch von Bedeutung sind dabei Amplifikationsprodukte von DNA aus dem fraglichen Gewebe, die sich, beispielsweise hinsichtlich ihrer Länge oder Sequenz, von den Amplifikationsprodukten von DNA aus gesundem Gewebe unterscheiden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner ein nicht-menschliches Säugetier, dessen NINTROX-Gen verändert ist, z.B. durch Insertion einer heterologen Sequenz, insbesondere einer Selektionsmarkersequenz.

Der Ausdruck "nicht-menschliches Säugetier" umfaßt jegliches Säugetier, dessen NINTROX-Gen verändert sein kann. Beispiele solcher Säugetiere sind Maus, Ratte, Kaninchen, Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Affe, Schwein, Hund und Katze, wobei Maus

Kaninchen, Pferd, Rind, Schaf, Ziege, Affe, Schwein, Hund und Katze, wobei Maus bevorzugt ist.

Der Ausdruck "NINTROX-Gen, das verändert ist" bedeutet, daß in dem im nicht-menschlichen Säugetier natürlich vorkommenden NINTROX-Gen durch Standardmethoden eine Deletion von ca. 1-2 kb durchgeführt. In diese Deletion kann, falls gewünscht, eine heterologe Sequenz, z.B. ein Konstrukt zur Vermittlung von Antibiotika-Resistenz (z.B. eine "neo-Kassette") eingefügt wird. Diese Methode ist allgemein in Schwartzberg et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 87, S. 3210-3214, 1990 beschrieben, worauf hier Bezug genommen wird.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Zellen, die aus dem vorstehenden nicht-menschlichen Säugetier erhalten werden. Diese Zellen können in jeglicher Form vorliegen, z.B. in einer Primär- oder Langzeit-Kultur.

Ein erfindungsgemäßes nicht-menschliches Säugetier kann durch übliche Verfahren bereitgestellt werden. Günstig ist ein Verfahren, das folgende Schritte umfaßt:

- (a) Herstellung eines DNA-Fragments, insbesondere eines Vektors, enthaltend ein verändertes NINTROX-Gen, wobei das NINTROX-Gen durch Deletion einer homologen Sequenz und/oder Insertion einer heterologen Sequenz, insbesondere eines selektierbaren Markers, verändert worden ist;
- (b) Präparation embryonaler Stammzellen aus einem nicht-menschlichen Säuger (bevorzugt Maus);
- (c) Transformation der embryonalen Stammzellen von Schritt (b) mit dem DNA-Fragment von Schritt (a), wobei das NINTROX-Gen in den embryonalen Stammzellen durch homologe Rekombination mit dem DNA-Fragment von (a) verändert wird,
- (d) Kultivieren der Zellen von Schritt (c),
- (e) Selektion der kultivierten Zellen von Schritt (d) auf das Fehlen der homologen

Sequenz bzw. Vorhandensein der heterologen Sequenz, insbesondere des selektierbaren Markers,

- (f) Erzeugen chimerer nicht-menschlicher Säuger aus den Zellen von Schritt (e) durch Injektion dieser Zellen in Säuger-Blastocysten (bevorzugt Maus-Blastozyten), Übertragen der Blastozysten in pseudo-schwangere weibliche Säuger (bevorzugt Maus) und Analyse der erhaltenen Nachkommen auf eine Veränderung des NINTROX-Gens.

In Schritt (c) wird der Mechanismus der homologen Rekombination (vgl. R.M. Torres, R. Kühn, Laboratory Protocols for Conditional Gene Targeting, Oxford University Press, 1997) ausgenutzt, um embryonale Stammzellen zu transfizieren. Die homologe Rekombination zwischen den in einem Chromosom vorhandenen DNA-Sequenzen und neuen, hinzugefügten clonierten DNA-Sequenzen ermöglicht das Einfügen eines klonierten Gens in das Genom einer lebenden Zelle anstelle des ursprünglichen Gens. Mit dieser Methode können bei Verwendung embryonaler Keimzellen via Chimären Tiere erhalten werden, die für das gewünschte Gen oder den gewünschten Genteil oder die gewünschte Mutation homozygot sind.

Der Ausdruck "embryonale Stammzellen" betrifft jegliche embryonalen Stammzellen eines nicht-menschlichen Säugetiers, die sich zur Mutierung des NINTROX-Gens eignen. Vorzugsweise sind die embryonalen Stammzellen von der Maus, insbesondere die Zellen E14/1 oder 129/SV.

Der Ausdruck "Vektor" umfaßt jeglichen Vektor, der durch Rekombination mit der DNA von embryonalen Stammzellen eine Veränderung des NINTROX-Gens ermöglicht. Vorzugsweise weist der Vektor einen Marker auf, mit dem auf vorhandene Stammzellen selektioniert werden kann, in denen die gewünschte Rekombination erfolgt ist. Ein solcher Marker ist z.B. die loxP/tkneo-Cassette, die mit Hilfe des Cre/loxP-Systems wieder aus dem Genom entfernt werden kann.

Desweiteren kennt der Fachmann Bedingungen und Materialien, um die Schritte (a)-(f) durchzuführen.

Mit der vorliegenden Erfindung wird ein nicht-menschliches Säugetier bereitgestellt, dessen NINTROX-Gen verändert ist. Diese Veränderung kann ein Ausschalten der Genexpression-regulierenden Funktion sein. Mit einem solchen Säugetier bzw. Zellen daraus kann selektiv die Genexpression-kontrollierende Funktion von NINTROX untersucht werden. Ferner ist es hiermit möglich, Substanzen, Arzneimittel und Therapieansätze zu finden, mit denen selektiv auf die kontrollierende Funktion von NINTROX eingewirkt werden kann. Daher liefert die vorliegende Erfindung eine Basis, um auf die verschiedensten Erkrankungen einzuwirken. Solche Erkrankungen sind z.B. Einschränkungen der ZNS-Funktionen, die bis zu mentalen Retardierungen reichen oder die Induktion von Krebs durch Fehler bei der Kontrolle der Zellproliferation. Ferner sollte es möglich sein, die Rolle des Hippocampus näher zu untersuchen und zu charakterisieren.

Die folgenden Klone wurden am 4. Mai 1998 bei der DSMZ, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Mascheroder Weg 1b, D-38124 Braunschweig, hinterlegt:

DSM 12153: E.coli JFC-484, Teilsequenz der humanen NINTROX-cDNA

DSM 12154: E.coli JFC-622, Teilsequenz der murinen NINTROX-cDNA

DSM 12155: E.coli JFC-8D3, Sequenz der humanen genomischen NINTROX-DNA

DSM 12156: E.coli JFC-P1-165, Sequenz der murinen genomischen NINTROX-DNA

Die Figuren zeigen:

Figur 1: Humane Sequenz des NINTROX-Gens

Figur 2: Murine Sequenz des NINTROX-Gens

Figur 3: Sequenzvergleich humane (oben) und murine (unten) Sequenz  
durchgezogener Balken: Sequenzkonservierte Bereiche (b)

Figur 4: Energiediagramm der Sequenzen aus Fig. 3

- Figur 5: Homologievergleich von NINTROX aus verschiedenen Spezies
- Fig. 5a: Teilsequenz aus dem Hamster
  - Fig. 5b: Teilsequenz aus dem Känguru
  - Fig. 5c: Teilsequenz aus dem Makaken
  - Fig. 5d: Teilsequenz aus dem Orang-Utan
  - Fig. 5e: Teilsequenz aus der Ratte
  - Fig. 5f: Teilsequenz aus dem Schimpanzen

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung:

**Beispiel 1: Identifizierung und Charakterisierung des NINTROX-Gens**

Zur Identifikation von transkribierten Sequenzen aus der Region Xq2-7.3 bis Xqter wurde zunächst aus verschiedenen Geweben des Schweins (Niere, Herz, Milz, Leber, Gehirn usw.) Gesamt-RNA isoliert und mit Hilfe von Oligo-dT in Erststrang-cDNA überschrieben. Diese komplexen cDNA-Proben, die alle in dem jeweiligen Gewebe transkribierten Gene repräsentieren, wurden dann radioaktiv markiert und mit der Xq27.3-Xqter spezifischen Cosmid-Bibliothek hybridisiert. Die Cosmid-Bibliothek wurde dabei in Form von systematisch auf Nylonmembranen angeordneten Cosmid-Klonen analysiert. Anschließend wurde von den Cosmid-Klonen, die mit den komplexen cDNA-Proben positive Hybridisierungssignale aufwiesen, die Cosmid-DNA isoliert, mit EcoRI verdaut, durch Gelelektrophorese getrennt und auf Nylonmembranen transferiert. Die Restriktionsfragmente, die dann eine positive Hybridisierung mit den komplexen, radioaktiv markierten cDNA-Proben aufwiesen, wurden dann isoliert und radioaktiv markiert und zum Durchsuchen einer fötalen humanen cDNA-Bank verwendet. Hierdurch konnten positive cDNA-Klone isoliert werden, die das Transkript des NINTROX-Gens repräsentierten.

## Patentansprüche

1. RNA-Molekül, das an einen Liganden binden kann und folgende Sequenzbereiche umfaßt:
  - (a) einen die dreidimensionale Struktur des RNA-Moleküls aufrechterhaltenden Sequenzbereich; und
  - (b) einen Sequenzbereich für die spezifische Bindung des Liganden.
2. RNA-Molekül nach Anspruch 1, wobei der Sequenzbereich (a) die in Figur 3 ohne Balken am Rand dargestellte abgeleitete DNA-Sequenz umfaßt oder eine dazu verwandte Sequenz, die ebenfalls die Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls erlaubt.
3. RNA-Molekül nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Sequenzbereich (b) die in Figur 3 mit Balken am Rand dargestellte abgeleitete DNA-Sequenz umfaßt.
4. RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Ligand ein DNA-Molekül oder ein Protein ist.
5. RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 4, das zusätzlich eine Poly(A)-Sequenz am 3'-Ende enthält.
6. RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Kontrolle der Genexpression.
7. DNA-Sequenz, die ein RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 6 kodiert.
8. Gen, das die in Figur 1 oder 2 dargestellte Sequenz umfaßt.
9. Vektor, der die DNA-Sequenz nach Anspruch 7 oder das Gen nach Anspruch 8 enthaltend.

10. Vektor nach Anspruch 9, wobei der Vektor ein Plasmid ist.
11. Vektor nach Anspruch 10, wobei der Vektor ein viraler Vektor ist.
12. Vektor nach Anspruch 11, der ein RNA-Virus ist.
13. Vektor nach Anspruch 12, der ein Retrovirus ist.
14. Wirtszelle, den Vektor nach einem der Ansprüche 9 bis 13 enthaltend.
15. Wirtszelle nach Anspruch 14, wobei die Wirtszelle eine Säugerzelle ist.
16. Antikörper oder ein Fragment davon, die ein RNA-Molekül nach einem der Anspüche 1 bis 6 spezifisch binden.
17. Antikörper nach Anspruch 16, wobei der Antikörper ein monoklonaler Antikörper ist.
18. Antisense-RNA, die an ein RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 6 spezifisch bindet.
19. Ribozym, das ein RNA-Molekül nach einem der Ansprüche 1 bis 6 spezifisch spaltet.
20. Verwendung des RNA-Moleküls nach einem der Ansprüche 1 bis 6, des Vektors nach einem der Ansprüche 9 bis 13, des Antikörpers oder des Fragments davon nach Anspruch 16 oder 17, der Antisense-RNA nach Anspruch 18 oder des Ribozyms nach Anspruch 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten, die mit einer Störung der Kontrolle der Genexpression in Zusammenhang stehen.
21. Verwendung des RNA-Moleküls nach einem der Ansprüche 1 bis 6, der DNA-Sequenz nach Anspruch 7 oder eines Fragments davon, des Antikörpers oder des Fragments davon nach Anspruch 16 oder 17, oder der Anti-

sense-RNA nach Anspruch 18 oder eines Fragments davon zur Diagnose von Krankheiten, die mit einer Störung der Kontrolle der Genexpression in Zusammenhang stehen.

22. Verwendung nach Anspruch 20 oder 21, wobei es sich bei der Krankheit um eine Tumorerkrankung oder einer Erkrankung des Zentralnervensystems handelt.
23. Nicht-menschliches Säugetier, dessen NINTROX-Gen durch Deletion einer homologen Sequenz und/oder Insertion einer heterologen Sequenz verändert ist.
24. Nicht-menschliches Säugetier nach Anspruch 23, wobei die heterologe Sequenz eine Selektionsmarkersequenz ist.
25. Nicht-menschliches Säugetier nach Anspruch 23 oder 24, wobei die Selektionsmarkersequenz Resistenz gegen Neomycin vermittelt.
26. Verfahren zur Herstellung eines nicht-menschlichen Säugetiers nach einem der Ansprüche 23-25 gekennzeichnet durch die folgenden Schritte:
  - (a) Herstellung eines DNA-Fragments, insbesondere eines Vektors, enthaltend ein verändertes NINTROX-Gen, wobei das NINTROX-Gen durch Deletion einer homologen Sequenz und/oder Insertion einer heterologen Sequenz, insbesondere eines selektierbaren Markers, verändert worden ist;
  - (b) Präparation embryonaler Stammzellen aus einem nicht-menschlichen Säuger (bevorzugt Maus);
  - (c) Transformation der embryonalen Stammzellen von Schritt (b) mit dem DNA-Fragment von Schritt (a), wobei das NINTROX-Gen in den embryonalen Stammzellen durch homologe Rekombination mit dem DNA-Fragment von (a) verändert wird,

- (d) Kultivieren der Zellen von Schritt (c),
- (e) Selektion der kultivierten Zellen von Schritt (d) auf das Fehlen der homologen Sequenz und/oder Vorhandensein der heterologen Sequenz, insbesondere des selektierbaren Markers,
- (f) Erzeugen chimerer nicht-menschlicher Säuger aus den Zellen von Schritt (e) durch Injektion dieser Zellen in Säger-Blastocysten (bevorzugt Maus-Blastozyten), Übertragen der Blastozysten in pseudoschwangere weibliche Säuger (bevorzugt Maus) und Analyse der erhaltenen Nachkommen auf eine Veränderung des NINTROX-Gens.

## Zusammenfassung

Beschrieben werden modular aufgebaute RNA-Moleküle, die an einen Liganden binden können und durch zwei Sequenzbereiche gekennzeichnet sind, einen ersten Sequenzbereich, der zur Aufrechterhaltung der dreidimensionalen Struktur des RNA-Moleküls beiträgt, und einen zweiten Sequenzbereich, der für die spezifische Bindung des Liganden verantwortlich ist. Diese RNA-Moleküle, beispielsweise die NINTROX-RNA, können zur direkten Beeinflussung der Genexpression verwendet werden. Beschrieben werden ferner die erfindungsgemäßen RNA-Moleküle enthaltende Vektoren sowie Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen, die die vorstehenden RNA-Moleküle bzw. Vektoren enthalten, ein diese RNA-Moleküle spezifisch erkennender Antikörper bzw. spezifisch an diese RNA-Moleküle bindende Antisense-RNA oder diese RNA-Moleküle spaltende Ribozyme. Außerdem betrifft die Erfindung nichtmenschliche Säuger, deren NINTROX-Gen durch Insertion einer heterologen Sequenz verändert ist und daraus erhaltene Zellen.

09/720215

Humane Sequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens (einschließlich des putativen Promotors)

```

1   CTTAGAGTTT CGTGGCTTC A GGGTGGAGT AGTTGGAGCA TTGGGGATGT
51   TTTTCTTAC C GACAAGCACA GTCAGGTTGA AGACCTAACCC AGGGCCAGAA
101  GTAGCTTGC ACTTTTCTAA ACTAGGCTCC TTCAACAAGG CTTGCTGCAG
151  ATACTACTGA CCAGACAAAGC TGTTGACCAG GCACCTCCCC TCCCAGCCAA
201  ACCTTTCCCC CATGTGGTCG TTAGAGACAG AGCGACAGAG CAGTTGAGAG
251  GACACTCCCC TTTTCGGTGC CATCAGTGCC CCCGCTACAG CTCCCCCAGC
301  TCCCCCACC TCCCCCACTC CCAACCACGT TGGGACAGGG AGGTGTGAGG
351  CAGGAGAGAC AGTTGGATT C TTTAGAGAAG ATGGATATGA CCAGTGGCTA
401  TGGCCTGTGC GATCCCACCC GTGGTGGCTC AAGTCTGGCC CCACACCAGC
451  CCCAATCCAA AACTGGCAAG CACGCTTCAC AGGACAGGAA AGTGGCACCT
501  GTCTGCTCCA GCTCTGGCAT GGCTAGGAGG GGGGAGTCCC TTGAACCTACT
551  GGGTAGAC TGGCCTGAAAC CACAGGAGAG GATGGCCAG GGTGAGGTGG
601  CATGGTCCAT TCTCAAGGG A CGTCCTCCAA CGGGTGGCGC TAGAGGCCAT
651  GGAGGCAGTA GGACAAAGGTG CAGGCAGGCT GGCCTGGGGT CAGGCCGGGC
701  AGAGCACAGC GGGGTGAGAG GGATTCCTAA TCACTCAGAG CAGTCTGTGA
751  CTTAGTGGAC AGGGGAGGGG GCAAGAGGGG AGGAGAGAA AATGTTCTTC
801  CAGTTACTTT CCAATTCTCC TTTAGGGACA GCTTAAAGATT ATTTGCACTA
851  TTGAGTCTTC ATGTTCCCAC TTCAAAACAA ACAGATGCTC TGAGAGCAA
901  CTGGCTTGAA TTGGTGCACAT TTAGTCCTC AAGCCACCAAG ATGTGACAGT
951  GTTGAGAACT ACCTGGATT T GTATATATAC CTGGCGCTGT TTTAAAGTGG
1001 GCTCAGCACA TAGGGTTCCC ACGAAGCTCC GAAACTCTAA GTGTTGCTG
1051 CAATTTATA AGGACTTCCT GATTGGTTTC TCTTCTCCCC TTCCATTTCT
1101 GCCTTTGTT CATTCTATCC TTTCACTTCT TTCCCTTCCT CGTCCTCCCT
1151 CCTTCCTAGT TCATCCCTTC TCTTCCAGGC AGCCCGGGTG CCCAACCCACA
1201 CTTGTCGGCT CCAGTCCCCA GAACTCTCCC TGCCCTTGCT CTCCTGCTG
1251 CCAGTACCAAG CCCCCACCTG TTTTGAGGCC TGAGGAGGCC TTGGGCTCTG
1301 CTGACTCCAA CCTGGCCTGT CTGTGAAGAG CAAGAGAGCA GCAAGGTCTT
1351 GCTCTCCTAG GTAGCCCCCT CTTCCCTGCT AAGAAAAAGC AAAAGGCATT
1401 TCCCACCCCTG AACAAACGAGC CTTTCACCC TTCTACTCTA GAGAAGTGG
1451 CTGGAGGAGC TGGGCCCCGAT TTGGTAGTTG AGGAAGGCAC AGAGGCCTCC
1501 TGTGGCCTGC CAGTCATCGA GTGGCCCAAC AGGGGCTCCA TGCCAGCCGA
1551 CCTTGACCTC ACTCAGAACT CCAGAGTCTA GCGTAGTGCA GCAGGGCAGT
1601 AGCGGTACCA ATGCAGAACT CCCAAGACCC GAGCTGGGAC CAGTACCTGG
1651 GTCCCCAGCC CTTCTCTGC TCCCCCTTTT CCCTCGGAGT TCTTCTTGAA

```

1701 TGGCAATGTT TTGCTTTGC TCGATGCAGA CAGGGGCCA GAACACCACA  
 1751 CATTTCACTG TCTGTCTGGT CCATAGCTGT GGTGTAGGGG CTTAGAGGCA  
 1801 TCGGCTTGCT GTGGGTTTT AATTGATCAG TTTTCATGTG GGATCCCATC  
 1851 TTTTTAACCT CTGTTCAGGA AGTCCTTATC TAGCTGCATA TCTTCATCAT  
 1901 ATTGGTATAT CCTTTCTGT GTTTACAGAG ATGTCTCTTA TATCTAAATC  
 1951 TGTCCAAGT AGAAAGTACCT TATCAAAGTA GCAGATGAGA CAGCAGTCTT  
 2001 ATGCTTCCAG AAACACCCAC AGGCATGTCC CATGTGAGCT GCTGCCATGA  
 2051 ACTGTCAAGT GTGTGTTGTC TTGTGTATTT CAGTTATTGT CCCTGGCTTC  
 2101 CTTACTATGG TGTAAATCATG AAGGAGTCAA ACATCATAGA AACTGTCTAG  
 2151 CACTCCCTTG CCAGTCTTTA GTGATCAGGA ACCATAGTTG ACAGTTCCAA  
 2201 TCAGTAGCTT AAGAAAAAAC CGTGTGTTGTC TCTTCTGGAA TGTTAGAAG  
 2251 TGAGGGAGTT TGCCCCGTTTC TCTTGTAGA GTCTCATAGT TGGACTTTCT  
 2301 AGCATATATG TGTCCATTTC CTTATGCTGT AAAAGCAAGT CCTGCAACCA  
 2351 AACCTCCCATC AGCCCAATTC CTCGATCCCTG ATCCCTTCCA CCTGCTCTGC  
 2401 TGATGACCCCC CCCAGCTTCA CTTCTGACTC TTCCCCAGGA AGGGAAGGGG  
 2451 GGTCAGAAGA GAGGGTAGT CCTCCAGAAC TCTTCCTCCA AGGACAGAAG  
 2501 GCTCCTGCC CCATAGTGGC CTGGAACTCC TGGCACTACC AAAGGACACT  
 2551 TATCCACGAG AGCGCAGGAT CCGACCAGGT TGTCACTGAG AAGATGTTTA  
 2601 TTTTGGTCAG TTGGGTTTTT ATGTATTATA CTTAGTCATA TGTAAATGTGG  
 2651 CTTCTGGAAT CATTGTCCAG AGCTGCTTCC CCGTCACCTG GGGGTCACTCT  
 2701 GGTCCCTGGTA AGAGGGAGTGC GTGGCCCAACC AGGCCCOCT GTCAACCCATG  
 2751 ACAGTTCAATT CAGGGCCGAT GGGGCAGTCG TGGTTGGGAA CACAGCATT  
 2801 CAAGCGTCAC TTTATTTCAAT TCGGGCCCCA CCTGCAGCTC CCTCAAAAGAC  
 2851 GCAGTTGCC AGCCTCTTTC CCTTCCAGTT TATTCCAGAG CTGCCAGTGG  
 2901 GGCCTGAGGC TCCTTAGGGT TTTCTCTCTA TTTCCCCCTT TCTTCCTCAT  
 2951 TCCCTCGTCT TTCCCAAGG CATCACGAGT CAGTCGCCTT TCAGCAGGCA  
 3001 GCCTTGGCGG TTTATGCCAG TGGCAGGCAG GGGCCCTGCA GCTCTCATGC  
 3051 TCCCCCTGCC TTGGGGTCAG GTTGACAGGA GGTTGGAGGG AAAGCCTTAA  
 3101 GCTGCAGGAT TCTCACCAAGC TGTGTCCGGC CCAGTTTGG GGTCTGACCT  
 3151 CAAATTCAAT TTTGTCTGTA CTTGAACATT ATGAAGATGG GGGCCTCTTT  
 3201 CAGTGAATTG GTGAAACAGCA GAATTGACCG ACAGCTTCC AGTACCCATG  
 3251 GGCCTAGGTC ATTAAGGCCA CATCCACAGT CTCCCCCACC CTTGTTCCAG  
 3301 TTGTTAGTTA CTACCTCCTC TCCTGACAAT ACTGTATGTC GTCGAGCTCC  
 3351 CCCCCAGGTCT ACCCCCTCCCG GCCCTGCCCTG CTGGTGGGCT TGTCAAGCC  
 3401 ACTGGGATTG CCGGTCTTGA CAGCTCAGTG AGCTGGAGAT ACTTGGTCAC

Fig. 1 (Forts. 1)

3451 AGCCAGGCGC TAGCACAGCT CCCTTCTGTT GATGCTGTAT TCCCCATATCA  
 3501 AAAGGCACAG GGGACACCCA GAAACGCCAC ATCCCCAAT CCATCAGTGC  
 3551 CAAACTAGCC AACGGCCCCA GCTTCTCAGC TCGCTGGATG GCAGGAAGCTG  
 3601 CTACTCGTGA GCGCCAGTGC GGGTGCAGAC AATCTTCTGT TGGGTGGCAT  
 3651 CATTCCAGGC CCGAAGCATG AACAGTGCAC CTGGGACAGG GAGCAGCCCC  
 3701 AAATTGTCAC CTGCTTCTCT GCCCAGCTTT TCATTGCTGT GACAGTGATG  
 3751 GCGAAAGAGG GTAATAACCA GACACAAAAT GCCAAGTTGG GTGGAGAAAG  
 3801 GAGTTTCTTT AGCTGACAGA ATCTCTGAAT TTAAATTCAC TTAGTAAGCG  
 3851 GCTCAAGCCC AGGAGGGAGC AGAGGGATAC GAGCGGAGTC CCCTGCCGG  
 3901 GACCATCTGG AATTGCTTTA GCCCAGTGG AGCCTGACAG CCAGAACTCT  
 3951 GTGTCCCCCG TCTAACACACA GCTCCTTTTC CAGAGCATTG CAGTCACGGCT  
 4001 CTCTGGGCTG ACTGGGCCAG GGGAGGTTAC AGGTACCAAGT TCTTTAAGAA  
 4051 GATCTTGGG CATATACATT TTTAGCCTGT GTCATTGCC CAAATGGATT  
 4101 CCTGTTCAA GTTCACACCT GCAGATTCTA GGACCTGTGT CCTAGACTTC  
 4151 AGGGACTCAG CTGTTCTAG AGTTCTTACCC ATGGAGTGGG TCTGGAGGAC  
 4201 CTGCCCGGTG GGGGGGCAGA GCCCTGCTCC CTCCGGGTCT TCCTACTCTT  
 4251 CTCTCTGCTC TGACGGGATT TGTTGATTCT CTCCATTTCG GTGTCTTCT  
 4301 CTTTAGATA TTGTATCAAT CTTTAGAAAA GGCAATAGTCT ACTTGTTATA  
 4351 AATCGTTAGG ATACTGCCCTC CCCCAGGGTC TAAATTACA TATTAGAGGG  
 4401 GAAAAGCTGA ACACTGAAGT CAGTTCTCAA CAATTTAGAA GGAAACCTA  
 4451 GAAAACATTG GGCAAGAAAAAT TACATTTCGA TGTGTTTGAA TGAATACAAAG  
 4501 CAAGCTTTA CAACAGTGCT GATCTAALAA TACTTAGCAC TTGGCCTGAG  
 4551 ATGCCTGGTG AGCATTACAG GCAAGGGGAA TCTGGAGGTA GCCGACCTGA  
 4601 GGACATGGCT TCTGAAACCTG TCTTTGGGA GTGGTATGGA AGGTGGAGCG  
 4651 TTCACCAGTG ACCTGGAAAGG CCCAGCACCA CCCTCCTTCC CACTCTTCTC  
 4701 ATCTTGACAG AGCCTGCCCA AGGGCTGACG TGTCAGGAAA ACACCCAGGG  
 4751 AACTAGGAAG GCACTTCTGC CTGAGGGGCA GCCTGCCTTG CCCACTCCTG  
 4801 CTCTGCTCGC CTCGGATCAG CTGAGGCCTTC TGAGCTGCC TCTCACTGCC  
 4851 TCCCCAAGGC CCCCTGCCTG CCCTGTCAGG AGGCAGAAGG AAGCAGGTGT  
 4901 GAGGGCAGTG CAAGGGGGGA GCACAAACCCC CAGCTCCCGC TCCGGGCTCC  
 4951 GACTTGTGCA CAGGCAGAGC CCAGACCCCTG GAGGAATCC TACCTTTGAA  
 5001 TTCAAGAACAA TTTGGGAAAT TTGGAAATCT CTTTGCCCCC AAACCCCCAT  
 5051 TCTGTCCTAC CTTTAATCAG GTCCTGCTCA GCAGTGAGAG CAGATGAGGT  
 5101 GAAAAGGCCA AGAGGTTTGG CTCCTGCCCA CTGATAGCCC CTCTCCCCGC  
 5151 AGTGTGTTGTG TGTCAAGTGG CAAAGCTGTT CTTCCCTGGTG ACCCTGATTA  
 5201 TATCCAGTAA CACATAGACT GTGCCATAG GCCTGCTTTG TCTCCTCTAT

Fig. 1 (Forts. 2)

5251 CCTGGGCTTT TGTTTGCTT TTAGTTTG CTTTACTTT TTCTGTCCCT  
 5301 TTTATTTAAC GCACCGACTA GACACACAAA GCAGTTGAAT TTTTATATAT  
 5351 ATATCTGTAT ATTGCACAAT TATAAACTCA TTTTGCTTGT GGCTCCACAC  
 5401 ACACAAAAAA AGACCTGTTA AAATTATACC TGTTGCTTAA TTACAATATT  
 5451 TCTGATAACC ATAGCATAAG ACAAGGGAAAT AAAAAAAG AAAAAAAAGA  
 5501 AAAAAAAACG ACAAAATCTGT CTGCTGGTCA CTTCTCTGT CCAAGCAGAT  
 5551 TCGTGGTCTT TTCCTCGCTT CTTCAAGGG CTTTCCTGTG CCAGGTGAAG  
 5601 GAGGCTCCAG GCAGCACCCA GTTTTGAC TCTTGTTCCT CCCGTGCTTG  
 5651 TGAAAGAGGT CCCAAGGTTC TGGGTGCAGG AGCGCTCCCT TGACCTGCTG  
 5701 AAGTCCGGAA CGTACTCGGC ACAGCCTGCT CGCCTTCCAC CTCTGGGAGC  
 5751 TGGAGTCCAC TGGGTGGCC TGACTCCCC AGTCCCCTTC CGGTGACCTG  
 5801 GTCAGGGTGA GCCCATGTGG AGTCAGCCTC GCAGGCCTCC CTGCCAGTAG  
 5851 GGTCCGAGTG TGTTCATCC TTCCCACTCT GTCGAGCCTG GGGGCTGGAG  
 5901 CGGAGACGGG AGGCCTGGCC TGTCTCGGAA CCTGTGAGCT GCACCAAGTA  
 5951 GAACGCCAGG GACCCAGAA TCATGTGCGT CAGTCAAAGG GGTCCCCCTCC  
 6001 AGGAGTAGTG AAGACTCCAG AAATGTCCCT TTCTTCTCCC CCATCCTACG  
 6051 ACTAATTGCA TTTGCTTTG TAATTCTTAA TGAGCAATAT CTGCTAGAGA  
 6101 GTTTAGCTGT AACAGTTCTT TTGATCATC TTTTTTAAAT AATTAGAAC  
 6151 ACCAAAAAA TCCAGAAACT TGTTCTTCCA AAGCAGAGAG CATTATAATC  
 6201 ACCAGGGCCA AAAGCTTCCC TCCCTGCTGT CATTGCTTCT TCTGAGGCCT  
 6251 GAATCCAAA GAAAAACAGC CATAGGCCCT TTCACTGGCC GGGCTACCCG  
 6301 TGAGCCCTTC GGAGGACCAAG GGCTGGGCCA GCCTCTGGGC CCACATCCGG  
 6351 GGCCAGCTCC GGCGTGTGTT CAGTGTAGC AGTGGGTCAAT GATGCTCTTT  
 6401 CCCACCCAGC CTGGGATAGG GGCAGAGGAG GCGAGGAGGC CGTTGCCGCT  
 6451 GATGTTGGC CGTGAACAGG TGGGTGTCTG CGTGCCTCCA CGTGCCTGTT  
 6501 TTCTGACTGA CATGAAATCG ACGCCCGAGT TAGCCTCACC CGGTGACCTC  
 6551 TAGCCCTGCC CGGATGGAGC GGGGCCACC CGGTTCACTG TTTCTGGGA  
 6601 GCTGGACAGT GGAGTGCAAA AGGCTTGAG AACTTGAGC CTGCTCCTTC  
 6651 CCTTGCTACC ACGGCCTCCT TTCCGTTGA TTTGTCACTG CTTCAATCAA  
 6701 TAACAGCCGC TCCAGAGTCA GTAGTCAATG AATATATGAC CAAATATCAC  
 6751 CAGGACTGTT ACTCAATGTG TGCCGAGCCC TTGCCCATGC TGGGCTCCCG  
 6801 TGTATCTGGA CACTGTAACG TGTGCTGTGT TTGCTCCCT TCCCCTCCCT  
 6851 TCTTGCCTT TTACTTGCTT TTCTGGGTT TTTCTGTTG GGTTTGTTT  
 6901 GGTTTTTATT TCTCCTTTG TGTTCCAAAC ATGAGGTTCT CTCTACTGGT  
 6951 CCTCTTAACG GTGGTGTGA GGCTTATATT TGTGTAATTT TTGGTGGGTG

Fig. 1 (Forts. 3)

7001 AAAGGAATTT TGCTAAGTAA ATCTCTTCTG TGTGAACT GAAGTCTGTA  
 7051 TTGTAACATAT GTTTAAAGTA ATTGTTCCAG AGACAAATAT TTCTAGACAC  
 7101 TTTTTCTTTA CAAACAAAAG CATTGGGAGG GAGGGGGATG GTGACTGAGA  
 7151 TGAGAGGGGA GAGCTGAACA GATGACCCCT GCCCAGATCA GCCAGAAGCC  
 7201 ACCCAAAGCA GTGGAGCCC GGAGTCCCAC TCCAAGCCAG CAAGCCGAAT  
 7251 AGCTGATGTG TTGCCACTTT CCAAGTCACT GCACAAACAG GTTTGTTCC  
 7301 GCCCAGTGGA TTCTTGTTT GCTTCCCCTC CCCCCGAGAT TATTACCACC  
 7351 ATCCCCGTGCT TTTAAGGAAA GGCAAGATTG ATGTTTCTT GAGGGGAGCC  
 7401 AGGAGGGGAT GTGTGTGTGC AGAGCTGAAG AGCTGGGGAG AATGGGGCTG  
 7451 GGCCCCACCCA AGCAGGAGGC TGGGACGCTC TGCTGTGGGC ACAGGTCAGG  
 7501 CTAATGTTGG CAGATGCAGC TCTTCCTGGA CAGGCCAGGT CGTGGGCATT  
 7551 CTCTCTCCAA CGTGTGCCCC GTGGGCATTA CTGTTTLAGA CACTTCCGTC  
 7601 ACATCCCACC CCATCCTCCA GGGCTCAACA CTGTGACATC TCTATTCCCC  
 7651 ACCCTCCCCCT TCCCAGGGCA ATAAATGAC CATGGAGGGG GCTTGCACTC  
 7701 TCTTGGCTGT CACCCGATCG CCAGCAAAAC TTAGATGTGA GAAAACCCCT  
 7751 TCCCATTCCA TGGCGAIIAC ATCTCCTTAG AAAAGCCATT ACCCTCATTA  
 7801 GGCATGGTTT TGGGCTCCCA AAIACACCTGA CAGCCCCCTCC CTCCTCTGAG  
 7851 AGGCAGGAGAG TGCTGACTGT AGTGACCATTT GCATGCCGGG TGCAGCATCT  
 7901 GCAAGAGCTA GGCAGGGTGT CTGCCCTCCTC CTGAGTTGAA GTCATGCTCC  
 7951 CCTGTGCCAG CCCAGAGGCC GAGAGCTATG GACAGCATTG CCAGTAACAC  
 8001 AGGCCACCCCT GTGCAGAAGG GAGCTGGCTC CAGCCTGGAA ACCTGTCTGA  
 8051 GGTTGGGAGA GGTGCACTTG GGGCACAGGG AGAGGGCCGGG ACACACTTAG  
 8101 CTGGAGATGT CTCTAAAGC CCTGTATCGT ATTACACCTTC AGTTTTTGTG  
 8151 TTTTGGGACA ATTACTTTAG AAAATAAGTA GGTCGTTTA AAAACAAAAA  
 8201 TTATTGATTG CTTTTTTGTA GTGTTCAAGAA AAIAGGTTCT TTGTGTATAG  
 8251 CCAAAATGACT GAAAGCACTG ATATATTTAA AAIACAAAGG CAATTTATTA  
 8301 AGGAAATTTG TACCATTCA GTAACCTGT CTGAATGTAC CTGTATAACGT  
 8351 TTCAAAACA CCCCCCCCCC ACTGAATCCC TGTAAACCTAT TTATTATATA  
 8401 AAGAGTTG CTTATAAATT TA

Fig. 1 (Forts. 4)

Murine Sequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens (einschließlich putativen Promotors)

```

1   CTTAGAGTTT CGTGGCTTCG GGCTGGACT AGTTGGAGCA TTGGGATCTT
51   TTTCTTACCG ACAAGCACAG TCAGGTGAA GACCTAACCA GGGCCAGAAG
101  TAGCTTGCA CTTTTCTAAA CTAGGCTCCT TCAACAAAGGC TTGCTGCAGA
151  TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACTCCCCC AACAAATATCC
201  TCCCTCTTCC CCCCCCCCCAC CCCCCGCCCCG TGTGCTCGTT AGGGCAATTG
251  AAAGGACACT CCCATTTTG GTGCCATTGA TGCCCTGTCC ATAATAGCTT
301  CCCTGACTTT TACACCACCC CAACTCCCAA TCTGAAGGAC TGCGAGGTGT
351  GATGCAGGAG AAACTATGGG ACTCTTGGGA GAAGACTATG GACTTGGCCA
401  GTGATTAAGG CCCACTAATT CCACACTGTGG TAGCACAGAT CTGGCTCCAC
451  ATCAACCCAA TCCAAAACGT ACACGGATAT TTTGCACAAA AAGAAAGTGG
501  CACCTGTCTG ATCCAGCTCT GACATGGCTA GAGGTGAGTC CTAAACTGAT
551  GGCTTATAAA CTAGCCTGAG CCACAGAAGA GTATGGCCA GAGTGAAGTC
601  TCATCATCTG TTCACAAAGGC ATGCTCCCCT AGAAGATAAT GCTAAAGAGG
651  TGCCATGGAG GCAGCAGGAC AAGTACAGG CAGGCTAGGT GGAGTCAGC
701  CAGGCCTAGT GCCACAGAAC AAGAGAGCAG TCTGACTAGT AATTAAAGAGG
751  GAAGAAAGGA AATATATTCTT CCAATTACTT TCCAGTTCTC CTTTAGGGAC
801  AGCTTAAAT TATTTGCACT ATTGAGTCTT CATGTTCCCA CTTCAAAACA
851  AACAGATGCT CTGAAAGCAA ACTGGCTTGA AATGGTGACA CTGTCCCACA
901  AGCCACCAAGA CATGGCAGTG TTCAGGACTA CCTCTATCTG TATATAACCTG
951  CGCTTGTCTT AAAAGTGGCT CAGCACATAG GATTCCCAAG AAGCTCCGAA
1001 ACTCTAAAGTG TTTGCTGCAA TTTTATAAGG ACTTCCTGAT TGCTTTCTCT
1051 CTCGTCCTTC CATTCTTCC TTCCCTCCAT TTCACTGCTTT CATTCTTCC
1101 CCTAGCTTCT AGTTGTTCT TCTGTTCCAG GCAGCTGCAG TGCTGAACCA
1151 CATGGTTACC TAAACAGCAGT CAGCTGCAGC CCTAGGATTC TTCTGCCCCCT
1201 TTAACCTCCC ATTGCCAGTG CCAGGTATCA TATTTAACCT TGAGCAAGAG
1251 CTGGGCTCTT TTGAGCCCTC CCTAACCTCT GTGAAGAAGA ACAAGAAGGT
1301 AGGAAGCTCT TGCTCTTGCT AAGAAAAATG TCAAAAGGCT TTCAGACCTT
1351 AAACAAATGAG CCTTTTCACC TTTTACTCTA GAAAAGTGGA CTAGAAAATC
1401 TGGGTACAT TGGGTAGCTG AAGGAGATAC AGAGGCCCCCT ATGGCCTGCC
1451 AGAGTCGTTG CATGGCCCAA CAGGGGCTCC ATGCCCACTA CCCTTGACCC
1501 TACTCAGAAA TCTAATGTCA TACTTAGTGT GGGCAGGGGA CCTGTCAGGA
1551 CAGATGCAGA CCTAACGCAGG GAGTGACACC AGGGCCCTTG GCCCTTCTTC
1601 TGACAAACAT ACACATCCCA AGTCTTTTC TAGTGGATT CTTAACCTCT
1651 TGCTCACTGG GGACTGGGAA GCATCAGCAC ATCCCATATT TCAAAACTCTG

```

1701 CTCCATAACT ACAGTGGTGA ATTTTATAGA CTTGACTTTG CTGTGGGGTT  
 1751 TTAATTGGTC AGTTTTAATT TGGGATCCCA AAGTTTAAC CTCCATTCA  
 1801 GAAGTCCTTA TCTAGCTGCA TATCTTCATC ATATTGGTAT ATCCTTTCT  
 1851 GTGTTTACAG AGATGTCTCA TATCTATCGA AATCTGTCTG AGAAGTACCT  
 1901 TATCAAAGTA GCAAATGAGA CAGCAGTCTT ATGCTTCCAG AACACCCAC  
 1951 AGGCACGTCC CATGTGAGCT GCTGCCATGA ACTGTCCAGT GTGTATTGTC  
 2001 TTGTGTATTT TCGTTAACGT TCCCCAGCTT CCTTCCTGCG GTGTAATCAT  
 2051 GGAAGAGTGA AACATCATAG AAATCGTCTA GCACCTCCTG GCCAGTCCTT  
 2101 AGTGATCAGG AACCGTACTT GACAGTTCCA ATTGATAGCT TAAGATAAAA  
 2151 CCATGTTTGT CTCTTATGGA ATGGTTAGAA CTAAGTGAGA GATCTTGCCC  
 2201 CATTCTGTTT GCGGAATCAT AGTTGGACTT TTAGTGTATT TGTATCCATT  
 2251 TCCTTGTGCT ATAAGGCAA ACCCTGCAAC CAGCTTCTG TCAGGGCAGTC  
 2301 CTTTTGCCTG CTCTGCTTTT GATCCTCTTA GTCTTGCTTC TGGTTCCCTCC  
 2351 CTGGAGACGG AGGAGGGTCA AGAAGAGGAA TTCTGGAGGA TCCAGGATAT  
 2401 GTCCTTCTGA ACTCCTGCTT CTTCCAGTGA CAAAGGCC CTAATGCC  
 2451 ACCCCAACCT GCCCCATGCA CTCCTCTAGG ACACCTTCC ATACTTTCA  
 2501 CAACACCTAG CCAGGTTGAC ACCAAGTTGT TTATTGTGGT CTGCTTGGAA  
 2551 TTTTACCTGT TAGGCTTACT TAGTCCAATC AAATGGACTC CAAAGTTGGGT  
 2601 ATCCCTCATC TTTGGAAAGAC AACCTAGGCT GATTAGATAT TTACTTTGG  
 2651 GATTGCAGCA CTTTGGGTGC CGTTTTCTT TTACTTGGGT TTTATCTGCA  
 2701 GCTCCCTCAC CACCACCACC ACCCCCCACT TACCTGTATG TAGAACTGAT  
 2751 TTCAAAACTG CAGGTGGTGG TAACTGCAGC TTCTTAGGGT TTTCTTCACT  
 2801 TCTTGCTTCT TTCCCCATTC CCTCATCCAC AAATAGGGC ATCACAAAGTC  
 2851 AGTCTCCTT AAGCAGGCAG CTTTGGTGGG GTTTTTCCCC TGGAAGCCAG  
 2901 GGACCCCTGTC AGGCTGCCTC TGCCTTGCG TCAGGTTGAC AGGAGGTTGG  
 2951 AGGGAAAAGC CTTAAGTCAT GGGATTCTCA CCAGCTGTGT CTGGCTCAGA  
 3001 CCTGGAATGT GACCTTATT TTGTTGTATT TGAACATTGT AAAGTGTGGG  
 3051 TGGTACCTTA AACTGAAATAT GTGAAGAATC CAGAAACTGA CCAACAGCTT  
 3101 TCAGATACTT GGGGCTAGGT CACTAAGGTC ACATCCAGTC TTCCCTACCC  
 3151 TGTTCTAGTT GTTAGCTACT ACCTCTCCCA GATAGATTGC TGTATATCCT  
 3201 CCAGCTATGA TCATCCTGGC CCAGCTTGC CTGTTCTGCA CTCTGTCTTA  
 3251 ACCAGTGGAA CTGCTGCCCT TGGTGTGCAG TGAGTTGAGG ACTCTTGGTC  
 3301 ACAGCCAGGC TCTAGTAGTA CAGCTCCTTT CTGCTGGTGC TGTATTTCCA  
 3351 TATCAAAGG CACAGGGGAG ATCTAGAAT GCCATCTCCC CCAGTCCATC  
 3401 AGTGCCAAAC AAGCCCATGA TCCCAGCATG GGTACAGACA ACTCTGTTCA

Fig. 2 (Forts. 1)

3451 GTGCTATCAC AACAGACTAG AGGCCATGAA CATTGGACGT GGGAAACCAGA  
 3501 GCAACCCGAA TTGCTGCTGC TTTATTCAGC TTTCCGTTGC TCTGACAATG  
 3551 ATAAAACAAG GCAGTAACTT AAAACAGACT GCCAGGTTTG GCAGAGAAAG  
 3601 GAAATTCCCTT AGCTGACAGC ACCTCTCGAT TTTAAATAGG TTGTAATAAG  
 3651 TGGCTCAAAC CCATCCAGGA AAAAGCAAAA GGGTTAGAAC TGACCAGATG  
 3701 AGACCAGCCT GATTTCATGC AGCCCCAATG GAGTCCAGCT GTCTGAACTC  
 3751 TGCAGCACTT CTCTACTACA GTCTCCTAGA GCATTCCAGC CAGGCTCTTC  
 3801 AGGCTGAGGA GACATCACAG GTGCCAGTTC TTCTAGAAGA CTTTTGTGCA  
 3851 TCAGTTCATA GCCTATATCT TTGCCCAAGA TTGTAGATTC AGGTTAACAC  
 3901 TACAGATTCT AGGGCAGATG ACTGAGACTC AGAAAAAAAG CCCCTGTGGA  
 3951 CTGTGGTATA GCGAAGTACA AAAACTGAAG GGGGCTAGGG CAGATGCCGC  
 4001 ATGCCCTCATG CCAGAGCCAA GCCCTCTGCT CCATCCACAT CCTTTTCTGG  
 4051 CTCCTTCTTC CTGCTCTCTG CTTCACTGAA CCAGCCCCAC TCTGAAGAGA  
 4101 TTTCTTGATT CTCTCCATT TTATGTCTTT CTCTTTTAGG TACTATATAG  
 4151 AAAAGGCTTA GTCTAATTGT TATAAATTGC TAGAATACTG CCTCCCCCAG  
 4201 GGTCTAAAAA TATATGCTAA AGGGGAAAC TTGAACACTG AAACCACTTC  
 4251 TGAACAAATT AGAAGGAAAA CCTTGAAAC ATTTAACAAA AATTTATATT  
 4301 TTAAATGTTA TGAATAGAG GAGGCTTTG AAAAAATGTT GATCTATAAA  
 4351 TACTTACTTT AGGCCTGAGG TGTCTAATGA GTGAACTGAG CAATGGAAAC  
 4401 TCAAGGCTGA AGCCTCCTGC ATCAGAGGAG GTAGAACCCAG GAGCCTCTTG  
 4451 AGATTTGAGG TGTTTAGCA TTGCAAGGCC ACTCTTGGG TAGCTGGCCC  
 4501 CAGAAACTAC TTCTGACCTT GTCAATTGGA ATGGAGGTTA GTGGTCTGCC  
 4551 AGATGCCAAA GCTGCATGAG ACCAGCTCTT GGTTTATCAA TTTGAACACT  
 4601 CAGTAACCTA GAAGGCCAG CACAAAGTGT CTGCTCTCTT CTTAACTGAG  
 4651 CCTGCCAG CACTACTGCA CAAATTAGGG AGGGTCTACT TCCTACAGAG  
 4701 CATCCCTCCC TGGGCCCOCT CCCATCTTT GTACTCTACC TACCTGACCT  
 4751 TCAGGATCTT GGCACATACG AAATGGCTGT GTAGCAAGCA CTTTGGCATG  
 4801 CCCTCCTAAA CTTACCCAG AGCCTCTCCC TGCCTCTTA AGCCAGTCTG  
 4851 CCTGTCTTCT GGGGAGGTGT TAGAGCCAT AGAATGGAGA GGAGAAAGAA  
 4901 AAGAGGAAGA GGCAGGGCAGG TAGTAAAAAG GCTCTGGGAG GAAAGACAGC  
 4951 CTCCTAGGCT TTGCACAAAGC AGGACTCAGC CCCTTGTGGG AACTAAGTGC  
 5001 CATCTTGGAG TTTAAGAACAA TTTGGACAAG TTGCAAATGA CCTTTGCTCC  
 5051 TTGCTCCTCT CACCTTTAT GGGGCCCTGC TTAGCACTGA AAGCAAATGC  
 5101 GCTGAAAAGG CAAAGAGGTT TGGCTCCTGC CCACTGATAG TCCTTTCCCT  
 5151 GCAGTGTGAG TGTGTCAAGT GGCAAAGCTG TTCTTCCTGG TGACTCTGAT  
 5201 TAGATCCAGT AACTTAAGAG ATTTGTATGC ATAGGTCTGC TTTGACTCTT

Fig. 2 (Forts. 2)

5251 CTATTCTGGG CTTTTGATTT GTTTTCAGT TTTGCTTTA GTTTCCCTAT  
 5301 TTTTATTTA TGCACCAACT AGACACACAA AGCAGTGAA TTTATATATA  
 5351 TATATATATA TATATATCTG TATATTCAC AATTATAAAC TCATTTGCT  
 5401 TGTGACGCCA CACACACACA AAAAGAAAAA CCTTTTAAAAA TTATACCTGT  
 5451 TGCTTAATTA CAATATTCT GATAACCATA GAGTAGGACA AGGGAAAAAA  
 5501 TTTAAAAAAA AAAlAAAAAA AAGAAAAAAC ACATCTGTCT GCTGGTCACT  
 5551 TCTTCAATCC AAGCAGTCT GTGATCTTC CTCGGTCTT TCAAAGACTT  
 5601 CCCTGTGCTA AGTGAAGGAA GCTCCAGGCT GCACCCAGGT TTTGTGCTTT  
 5651 GTTTCTCCTC TGTTGTGAAA GGGGCCCCAA GATTCTGGGT ACAGGACAGT  
 5701 TCATTCAGC ATGGGTCAG GAGACAAAG CACTCCCTT ACATGCTGAC  
 5751 GTACAGAACT TAGTGGGAAT AGCCTAGTCC CCACCTCTAG GGATGGGGAG  
 5801 CTAGCATGCA TGGGGGTGAC CCAACTCCCT CCACCTTCC CTGGCCAGGA  
 5851 AGAGCCTGTG TACAGTAAGT CTGACAAAGCT TTCCCCAGTT AGCAGGGCTC  
 5901 AGAGCATTAA AAAACCCCTCC AAACCTTGCT GAGTCTAGGG ACTAGAGAGA  
 5951 AGATAGAAGA TTTGGTCTAT CTCCAAGGTG TGTAAAGCTGT ACCAGGTAGA  
 6001 ATGCCAGGGG CCCCAGAACC ACATCCAAACA GCCCCATGGG TCTCCTCCAG  
 6051 AAAAGTAGTGA AGACTCCAGA AACATCCCTT TCTCTTCTCC CTGCTCCGAT  
 6101 GAGTAAGTGC ATTTGCTTTT GTAATCCTTA ATGAGCATTAA TCTGCTAAAA  
 6151 AAAAAAAATT AGCTGTAAACA GTTCTTTTG CAAAAGGATC ATTCTTAAAT  
 6201 AATTAAAAAC ACCCCCCCCCA AAAAAGGAG TCCAGAACCT TGTTCTTCCA  
 6251 AAGCAGAGAG CATTATAATC AGGGCCAAAAA TCTGTCCCCAC ACCTCTACCC  
 6301 CATCTCCTCA TGATTGOTGC TTCTAAGGCC AGAAATACAGC AAAGATATT  
 6351 GTAGGCCCTT TGGGTGACTG GGCTACCCCTT GGAGCTCTTG GAAGATGGGC  
 6401 TGGGAAAGCC TCTGAGACCC TATCCTAGGG CCTTGCTCTA GGGAGTAATC  
 6451 ACTATTAGTA GAGTGTACACA ACATTATTCC CCAGCCGGCA TGAGATGGGG  
 6501 GCAGPAGAAG CAAAAGGGTT GTCTCCACTG CTACTTACTT GGCCACTGAC  
 6551 AGGTAGGTGA CCATGTATGT CCATATGCAT GTTTTATGGC TGATGTGAGA  
 6601 TCAGCACCCA AGTTAGCTTC ACCTGGTGAC CTCTAACCCCT GCCTGGATGG  
 6651 ACCAGGCCAC CTGGTTCAAT GTTTCTGGC AGCTGGACAA TGGAGTGCAC  
 6701 AAGGCTTACA GAACTTGAAG CCTTTCCCTT ACTTTGCTAG CACGGCCTCC  
 6751 TTTTCCATTG GATTTGTAC TGCTTCAGTC AATAACAGCC GCTCCAGAGT  
 6801 CAGTAGTTGA TGAATATATG ACCAAATATC ACCAGGACTG TTACTCAACG  
 6851 TGTGCCGAGC CCTTTCCCTTG TGCTGGGCTC CCTGTGTACC TGGACACTGT  
 6901 AATGTGTGCT GTGTTTGCTC TCCTTCCTCT TCCTTCCTTG CCCCTTCCTT  
 6951 GTCTTCTGG GGTTTTCTG TTGGGTTTGG TTTGGTTTA TTTTCCTTT

7001 TCTGTTCCAA ACATGAGGTT TTCTCTACTG GTCCTCTTA ACTGTGGTGT  
 7051 TGAGGCTTCT ATTTGTGTAA TTTTGTTGG GTGAAAGGAA CTTTGCTAAG  
 7101 TAAATCTCTT CTGTGTTGA AATGAAGTCT GTATTGTAAC TATGTTAAA  
 7151 GTAATTGTTTC CAGAGACAAA TGCTTCTAGG TACATTTCA TTACAAACAA  
 7201 AGCATTGAA GGGAGGGAAAG TGGTGAATAA GACAAGAGGG GCAATCTGAA  
 7251 TTGATCCCTG CCCAGATCAG CCAGAAGCTA CCAAAAGTTA AGCACTGGTT  
 7301 TTCCATTCCA AGTCAAGAGA CTGAAGCTGA TCTTTGCCA TTTTCAAAGT  
 7351 CAAAGCAAAA CCAGCTTTTC CACCCAAATGG ATTCTTTGCT TCTCCTTCCC  
 7401 AGATTATTAC TACTGCTGTA ATAATCTAGG AGTGCACAGGA GGGAAAGGAG  
 7451 TATTAAACACA GAGCTGTGCT CACTGACTAT GGAAAGGCTT GGTGTGAGTT  
 7501 TTCAGGAGGA TGACCCACTG TGGACATGGG GAGAAGACAG AAGATAAATT  
 7551 AGCCCGCTCCC TGCCTAAGAT ACCTCTTAAT AGATAAGTCA AGGCCATGGA  
 7601 CATTATTGTC TACAAAGGCAT GTTTCATAGA CATGACCAGT CAGGACACTT  
 7651 CTGTCATACT CCATGTTGCC CCCTAGTACA CAGTACTAT CTGATATCTC  
 7701 TGTTCGGGCC ATGCCTGGGG GATAAAATCA TAGCAGAGAC TCCCTTCCTT  
 7751 CAATGTGATC TAATTCCCAA CAAATCTGG GCCTGAGATA CCACCTGTTT  
 7801 CTATGGCAAA CATCCTCAGT AAGTGTAT TCTCATTGCA CATTGTTCCA  
 7851 GCCTAAATGTA AGAGGAACAG AGCACTGTTC CCTTGGAGCC TCATGTGGAC  
 7901 AGTTCTACCT GTAGTGCACCA GTTGGCTATA GTAGTTATTA GCTGGAAACAA  
 7951 CCAGACAGGG TACATGCCCT CTCCAAAATC CATGTTGTAC TCCCCCTCTGC  
 8001 CAGCCAGGGG GGGTGAGATC TGTAGAATAG TGCAGCCAGT GACAAGCCAC  
 8051 CTTGTGTTTG TCACCAGCTC AAAAATCAT CTAAGGTTGG GACCAGGCAG  
 8101 ACAAGGCAGA GAGAAAGATC CAGGACAGAC CTAGCTGGGC TGGAGGGGTC  
 8151 TTGAAAAGCC CTCTGTCGTA TTCACCTTCA CTTTTTGTGC TTTGGGACAA  
 8201 TTACTTTAGA AAATAAGTAG GTCGTTTAA AAACAAATA TTGATTGCTT  
 8251 TTTTGTAAGTG TTCAAAACAA AAGGTTCTTT CTGTATAGCC AAATGACTGA  
 8301 AAGCACTGAT ATATTTAAACAA ACAAAGGCA ATTTATTAAG GAAATTTGTA  
 8351 CCATTTCACT AAACCTGTCT GAATGTACCT GTATACGTTT CAAAAACACA  
 8401 CCCCCACTGAA CCCCTGTAAC CTATTTATTA TATAAAGAGT TTGCCTTATA  
 8451 AATTTACATA AAAA

Fig. 2 (Forts. 4)

Human  
Mouse

1 CTTAGAGTTCTGGCTTCAGGGTGGAGTAGTTGGAGCATTGGGATGT  
 1 -G  
 51 TTTCTTACCGACAAGCACAGTCAGGTTGAAGACCTAACCAAGGCCAGAA  
 50  
 101 GTAGCTTGCACTTTCTAAACTAGGCTCCTCAACAAGGCTGTCAG  
 100  
 151 ATACTACTGACCAGACAAGCTGTGACCAGGCACCTCCCC..  
 150 -TC -CAACAATATC  
 191 .....TCCCGCCCAAACCTTCCCCAATGTCGCTTAGAGACAGA  
 200 CTCCCTTTC-C-C-CCG-G-C.....  
 232 CGCACAGAGCAGTTGAGAGGACACTCCCCTTFCGGTCCATCAGTGGCC  
 241 -G-A-A-T-A-T-A-TGA-  
 282 CGTC ..TACAGCTCCCCCAGCTCCCCCACCTCCCCACTCCAC  
 286 T-CATA-T-T-TGA-TTAA-T-A-A-T-T  
 329 GTGGGACAGGGAGGTGTGAGCCAGGAGACAGTTGGATTCTTAGAGA  
 333 TGAA-T-T-A-TA-G-C-GG  
 379 AG...ATGGATATGACCAAGTGGCATGGCTATGGCCTGTCGATCCCACCCGTGGT  
 383 -ACT-GT-G-AT-A-CACTA-T-A-T  
 426 GGCTCAAGTCTGGCCCCAACCCAGCCCCAATCCAAAATGGCAAGGACGC  
 432 A-A-GA-T-T-A-A-T  
 476 TTCAACAGGACAGGAAAGTGGCACCTGTCGTCAGCTGGCATGGCTA  
 481 --TG-AA-A-A-A-A  
 526 GGAGGGGGAGTCCCTGAACTACTGG.TGTCAGACTGGCTGAACCCA  
 530 -A-T-A-GA-CT-A-A-A-G  
 575 GGAGGGATGGCCCAAGGTGAGGTGGCATGGTCATTCTCAAGGGAGC.T  
 576 -A-T-A-A-T-CA-TG-A-C-T-C  
 624 CCTCCAACGGTGGCCTAGAG...GCCATGGAGGAGTAGGACAAGGT  
 626 -C-T-GAA-A-AAT-A-AGT-C-A-A  
 670 GCAGGAGGCTGGCTGGGTCAGGCGGGCAGAGCACAGGGGGTGGAGA  
 676 A-A-G-A-A-A-CT-TG-CA-A-AACA-  
 720 GGGATTCTTAATCACTCAGAGCAGTGTGACTTAGTGGACAGGGGAGGG  
 724 -ACTAG-A-  
 770 GGCAAAAGGGGAGGAGAAGAAAATGTTCTTCCAGTTACTTCCAATTCTC  
 744 -T-A-A-G-A-A-G  
 820 CTTTAGGGACGCTTAGAATTATTGCACTATTGAGTCTTCATGTC  
 791  
 870 CCTCAAAACAAACAGATGCTGAGAGCAAATGGCTGAATTGGTACA  
 841 -A-A  
 920 TTTAGTCCCTCAAGGCCACAGATGTGACAGTGTGAGAACTACCTGGATT  
 891 C-A-C-A-G-C-T-C  
 970 TGTATATACCTGCGTTGTTAAAGTGGCTCAGCACATAGGGTCC  
 939 -A  
 1020 CACCAAGCTCGAAACTCTAAGTGTGCTGCAATTATAAGGACTTCC  
 987 -A  
 1070 TGATGGTTCTCTCCCTTCCATTCTGCCCTTGTTCATTTCTCATTC  
 1037 -C-CTCGT-T-CCT-C-G  
 1120 CTTCACTTCTTCCCTCCGCTCTCTCTAGTCATCCCT  
 1087 -T-C-AG-T-G-TT  
 1170 CTCTTCCAGGCAGGCCGGTGGCCAAAC...ACACTGTC  
 1122 -G-T-A-T-G-ACATGGTTACCTA-GCA-  
 1207 GGCTCCAGTCCCCAACACTGCCCTTGTCTCTGCTGCCAGTA  
 1172 A-G-T-T-A-A-T-CAT-G  
 1257 CCAGCCCCACCTGTTGAGGCCGTAGGAGGCCCTGGCTCTGCTGAGT  
 1221 -GT-T-A-A-A-T-C-A-AGC-TT-C  
 1307 CCAACTGGCTGTG.TGAAGAGCAAGAGGAGCAGCAAGGTCTGCTCT  
 1267 -TC-AA-C-G-AA-A-A-AG-T-G-C  
 1356 CCTAGGTAGCCCCCTCTCCCTGTAAGAAAAA..GCAAAAGGCATTCC  
 1317 -C-T-GT  
 1404 CACCCCTGAACAACGAGCCTTTCACCTTCTACTCTAGAGAAGTGGACTG  
 1345 G-T-A-T-A-T-A-A  
 1454 GAGGAGCTGGCCGATTTGGTAGTTGAGGAAAGCACAGGCCCTGT  
 1394 -AA-T-T-AC-G-C-A-G-GAT-T-A  
 1504 GGCTGCC..AGTCATCGAGTGGCCAAACAGGGGCTCATGCCAGGCC  
 1443 -AG-G-T-CA-CA-TAC  
 1552 CTGACCTCACTCAGAAGCTCAGACTGAGTGTGAGCAGGGCAGTA  
 1493 -CT-A-T-AT-ATA-T-T  
 1602 GCGGTACCAATCGAGAACTCCAAAGCCAGCTGGGACAGTACCTGG  
 1537 -G-T-CAG-CAGATGC-TA-A-GTGA  
 1652 TCCCCAGCCCTCTGCTCCCCCTTCCCTCGGAGTTCTCTTGAAT  
 1585 C-TG-T-A-ACAA-A-ACA-ATC-CA-C-T-T-CT-G  
 1702 GGCAATGTTGCTTGTGCTCGAGACAGG..GGGCCAGAACACCA  
 1635 -A-T-C-AAC-C-AC-GG-T-GAA-CAT-C-T-C  
 1749 CACATTCACTGCTGTGTCAGGCTGTGGTCTAGGGGCTTAGAGG  
 1685 -T-A-AAC-C-AG-ACA-GT-AATT-T-A  
 1799 CATGGGCTTGTGCTGGGTTTAATTGATCAGTTTCACTGTTG  
 1731 -T-AC-G-G-A-T

1849 TCTTTTTAACCTCTGTCAGGAAGTCCTTATCTAGCTGCATATCTTCATC  
 1781 AAG -CA  
 1899 ATATTGGTATATCCTTTCTGTTACAGAGATGTCTCTTA..TATCTA  
 1831 -A-T-C-G  
 1947 AATCTGTCCAAGTGGAGTACCTTATCAAAGTAGCAAATGAGACAGCAG  
 1881 ..  
 1997 TCTTATGCTTCCAGAAAACACCCACAGGCATGTCCTATGAGCTGCTGCC  
 1927 -C  
 2047 ATGAACATGTCAGTGTGTGTCTGTATTCAGTTTG..TCCCTG  
 1977 -G-A-T-TC-AC-T-CA  
 2096 GCTTCTTACTATGGTGTAACTCATGAAGGAGTGAACATCATGAGAAACTG  
 2027 -C-G-A-T-TC  
 2146 TCTAGCACTTCTGCCAGTCCTTGTGATCAGGAACCATAGTTGACAGT  
 2077 -G-C-G  
 2196 TCCAATCACTAGCTTAAGAAAAACCGTGTGTCCTCTGGAATGGTT  
 2127 -TGA-A-A-A  
 2246 AG...AAAGTGGGAGTTGCCCCGCTCTGTTGTAGAGTCTCATAGTT  
 2177 -AACT-A-TC-A-C-C-A  
 2292 GGACTTTCTAGCATATATGTCCTATTCTTATGCTGAAAAGCAAGTC  
 2225 -TG-T-A-G-A-AC  
 2342 CTGCAACCAAACCTCCATCAGCCCAATCCCTGATCCCTGATCCCTTCCAC  
 2274 -GCT-T-TG-G-GT-TTG  
 2392 CTGCTCTGCTGATGACCCCCCAGCTCATTCTGACTCTCCCCAGGAA  
 2308 -TT-T-T-T-TG-TG-GT-C-TG-AG  
 2442 GGGAGGGGGGTCAGAAGAG...AGGGTGAAGTCTCC  
 2358 -G-A-GAATCTGGGGATCC-A-A-T-T  
 2476 AGAACT...CTTCTCCAAGGAGACAAGGCTCTGCCCCATAGTGGCC  
 2408 T-CCTG-T-GT-A-C-A-TG-CC-  
 2522 TCGAACT...CCTGGCACTACCAAAGGACATTATCCA.CGAGAGCGCAG  
 2454 C-A-C-GCC-AT-C-TCT-C-T-TACTTTT-A-A  
 2568 CATCGACCGAGTGTCACTGAGAAGATGTTTGTGAG...TTGGGT  
 2504 -C-TAG-A-C-T-G-T-C-A  
 2617 TTTATGTATTA...TACTTAGCTAAATGTAATGTCCTCTGGAATCA  
 2551 -CC-G-GGCT-C-CA  
 2663 TTGTCAGAGCTGCTCCCCCTGACCTGGCGTCATCTGGCTCTGGTAAG  
 2586 -AC-AA-TGGG-ATCC-  
 2713 AGGAGTGCCTGGCCACCAGCCCCCTGTCACCATGACAGTCATTCA  
 2619 -  
 2763 GGGCGATGGGAGTGTGTTGGAAACAGCATTTCAAGCTGC.AC  
 2626 A-T-TA-T-T-TACTT-T-TG-C-TGG-T-C-GTT  
 2812 TTATTCATTGGCCCCACCTGCTGCTCCCAAAGAGGAGCTTGGCCA  
 2676 -C-T-C-T-TTTT-T-CCAC-CCAC-A-C  
 2862 GCCTCTTCCCT...TCCAGTTATTCCAGAGCTGCCAGTGGG..C  
 2724 C-CAC-A-GTATG-AG-AC-G-T-A-A-A-G-T-GTAA  
 2904 CTGCTCTTCTAGGGTTCTCTCTATTCTCCCTTCTCTCATTC  
 2774 -CA-T-TC-C-T-TG-C-T-C  
 2954 CTGCTTCCAAA...GGCATCAGGAGTCAGTCGCTTTCAGCAGGC  
 2822 -A-A-TAAG-A-T-A-T-A  
 3000 AGCCTGG.CGTTTATGCCCTGGCAGGAGGGCCCTGAGCTCTCAT  
 2869 -T-TG-G-T-TC-A-C-A  
 3049 GCTGCCCTGCTGGGTCAGTTGACAGGAGGTTGGAGGG.AAAGCT  
 2913 -T-A  
 3098 TAAGCTCAGGATTCTCACCAAGCTGTGTCGGCCCAGTTGGGCTG  
 2963 -TCATG-T-T-ACC-AA-G  
 3148 CCTCAATTCAATTGTCGACTTGAAACATTATGAA..GATGGGGCC  
 3013 -TT-T-G.A.GT.T.T.TA  
 3196 TCTTCAGTGAATTGTAACA..GCAG.AATGACCGACAGCTTCCAG  
 3056 C-AA-C-A-G-ATC-A-C-A  
 3243 TACCCATGGGCTAGGTCAATTAGGCCACATCCACAGTCTCCCCACCC  
 3106 -C-T-T-T  
 3293 TGTCTCAGTTGTTAGTTACTACCTCCCTCTGACAAATACTGTATGCTG  
 3151 -T-C-TC-CAGAT-G-T-G-A-C  
 3343 CGAGCTCCCCCAGGTCTACCCCTCCGGCTGCTGCTGGGCTG  
 3201 -C-A-T-A-T-AT-A-T-TG-G-AAG-T-T-CT-A-C  
 3393 TCATAGGCTGGGATTGCCGCTTGTACAGCTCAGTGAGCTGGAGATA  
 3246 -T-A-C-T-CC-GT-T-AG-C-T  
 3443 TTGGTCACAGGCCAGGGC...TAGCACAGCTCCCTCTGTTGATGCTG  
 3295 -T-TAG-T-T-C-G  
 3490 TTCCCATATCAAAGGCCACAGGGGACACCCAGAACGCCACATCCCC  
 3345 -T-G-T-T-T-TC-G  
 3540 TCCATAGTGCCTTACAGCCAACGGCCCAGCTCAGCTGCTGGAT  
 3395 -A-C-T-AT-A  
 3590 GCGGGAAAGCTGCTACTCGTGAAGGCCAGTGGGGTGCAGACAATCTCTG  
 3430 -A-C  
 3640 TTGGGCTGCACTTCCAGGGCCGAAG.CATGAAAGTGCACCTGGGACA  
 3447 -CA-CT-AA-A-T-G-C-T-G-G-AC

Fig. 3 (1)

3689 GGGAGCAGCCCCAAATTGTCACCTGCTTCTGCCAGCTTTCATTGCT  
 3497 CA-----A-G-T-----G-T-ATT-----C-G-----  
 3739 GTGACAGTGCGAAGAGGGTAATAACCGACACAAACTGCCAAGTT  
 3542 C-----A-----A-C-A-C-G-----TTA-A-G-----G-----  
 3789 GGGTGGAGAAAGGAGTTCTCTAGTGCAGAACTCTGAATTTTAAATC  
 3589 T-CA-----AA-C-----C-C-G-----A-----  
 3839 ACT...TAGTAAGCGGCTCAAGC...CCAGGAGGGAGCAGGGATAACGA  
 3639 GG-TG-A----T-----A-CCAT-----AAA-----A-A-G-TA-----  
 3883 GCGGAGTCCCCTGCCGGGACCATCTGAAATTGGTTAGGCCAAGTGGAG  
 3689 A-T-----CAGAT-A-----G-CT-T-----CA-GC-----A-----  
 3933 CCTGACAGGCCAAGACTCTGTGCCCCCGTCAACCCACAGCTCTTTC  
 3734 T-CAG-T-T-----CAG-A-TTC-----T-----C-C-T-----  
 3983 GAGCATTCCAGTCAGGCTCTGGGCTGACTGGGCCAGGGAGGTTACAG  
 3779 -----C-----TCA-----A-CA-C-----  
 4033 GTACCAAGTTTTAAGAAGATTTGGGCATATACATTTAGGCTGTGTT  
 3821 --G-----C-----CT-----T-----CAG-C-----A-A-----  
 4083 CATTGCCCAAATGGATTCCCTGTTCAAGGTCACACCTGCGAGATTCTAGG  
 3869 T-----A-----GTA-A-----G-----A-----  
 4133 ACCTGTGCTCTAGACT.....TCAGGGAGTCAGCTGTTCTAG  
 3914 G-A-G-A-A-TG-----CAGAAAAAAAGGCC-TG-A-T-TG-A-AGC-  
 4171 AGTTCTACCATGGAGTGGCTGGAGGA.....CCYGGCCGGTGGGG  
 3964 -AG-A-A-AA-CT-----AG-----G-A-G-C-GATGCCG-A-----TCA-CCA  
 4214 GGGCAGAGGCC..CTGCTCCCTCC.....GGGCTTCTCTACTCT  
 4014 -A-CA-----CT-----A-----ACATCTTCTCT-----C-C-T-T-----  
 4250 TCTCTCTG.....CTCTGAGGGGATTGTTGATTCT  
 4063 G-----CTTCAGTGAACCCAGCCCCA-----A-A-----  
 4281 CTCCATTGGTGTCTTCTCTTTAGATATTGATCAATCTTAGAAAA  
 4113 -----TA-----G-C-A-----  
 4331 CGCATAGTCTACTTGTATAAACTGTTAGGATACTGCCTCCCCCAGGGC  
 4155 -----T-----A-----T-C-----A-----  
 4381 AAAATTACATATTAGGGGAAAGCTGAAACTGAACTGCTAGTCTCAA  
 4205 -----A-T-GC-A-----CT-----AC-----G-----  
 4431 CAATTAGAAGGAAACCTAGAAAACATTGGCAGAAAATTACATTGCA  
 4255 -----T-----AA-A-----T-----TAA-----  
 4481 TGTTTTGAATGAATACAAGCAAGCTTACACAGTGTGATCTAAAAA  
 4305 -----AG-----G-G-----GA-----A-A-T-----T-----  
 4531 TACTTAGCACTGGGCTGAGATGCTGGTGGAGCATTACAGGCAAGGGGAA  
 4351 -----TT-A-----G-T-----AA-----TGAACCTGA-----T-----  
 4581 .....TCTGGAGGTAGCCGACC  
 4450 GAGATTGAGGTGTTAGCATTGAAAGCCAC-----TTC-----T-G-----  
 4598 TGAGGACATGGCTCTGAAACCTGCTTTGG.....GAGTGGTATG  
 4500 CC-----A-CTA-----C-T-----A-----AATGGAGGTT-----C-----  
 4639 GAAGGTG.....GAGCG  
 4549 CC-----A-CCAAAGCTGCATGAGACCAAGCTTGGTTATCAATT-----A-A  
 4651 TTCACCAAGTGACCTGGAAGGCCAGCACCCCTCTCCACTCTCTC  
 4599 C-----A-----A-----A-----AGTGT-G-----  
 4701 ATCTTGACAGGCTGCCCCAGGGCTGAGCTGTCAAGAAAACCTCAGGG  
 4639 -----A-----T-----A-----T-----T-----TGCA  
 4751 AACTAGGAAGGCCACTCTGCTGAGGGGCAGCTGCCCT.....GCCAC  
 4673 -----T-----G-----GT-----A-----T-----ACA-A-----T-----CT-----C-GG-----C-----  
 4799 .....TGCTCTGCGCCT.....CGGA  
 4723 CATCCCTTG-A-----A-CTA-----GACCTTCAGGATCTGGCACATA-----A-----  
 4817 TCAGGTGAG.....CCTCTGAGCT.....GG  
 4773 ATG-----T-----TAGCAAGCACTTGGCATGC-----C-----A-A-TACCCCAAGA-----  
 4839 CCTCTCACTGCCCTCCAAAGGCCCTGCCCT.....  
 4823 -----C-----TT-----C-AGT-----T-----T-----CTGGGAGGTGTTA  
 4875 .....GTCAGGAGGCAGAGGCCAGGGAGCAGGTG  
 4873 GAGCCCATAGAACATGGAGAGGAGAA-A-A-----A-----G-C-G-----A-----  
 4900 TGAGGGCAGTGCAGGCCAGCACACCCCAAGCTCCGCTCCGGGCTC  
 4923 GT-AAAAG-CT-TG-----A-----G-----T-----T-----TAGG-----  
 4950 CGACTTGACAGGCCAGAGGCCAGACCTGGAG.....AAATCTTAC  
 4960 -----T-----A-----GA-T-----C-----T-----T-----GAACCT-----G-G-C-T-----  
 4995 TTGAAATTCAAGAACATTTGGGAAATTGGAAATCTTGTGCCCCAAC  
 5005 -----G-G-T-----AC-----G-C-----GA-C-----TG-T-----TTG-----  
 5045 CCCCATTCCTGCTTACCTTAACTCAGGCTCTGCTCAGCAGTGGAGAGCAGA  
 5055 T-----T-----TC-----T-----GG-C-----T-----C-----A-----A-----  
 5095 TGAGGTGAAAAGGCCAAGAGGTTGGCTCTGCCACTGATGCCCTCT  
 5098 -----C-C-----A-----T-----T-----  
 5145 CCCCGCAGTGTGTCAGTGGCAAAGCTGTTCTCTGGTGACCC  
 5147 -----T-----  
 5195 TGATTATATCCAGTAACACATAGA...CTGTGCCATAGGCCGCTTGT  
 5197 -----G-----TT-----GATT-----AT-----T-----A-----  
 5242 CTCCCTCTATCTGGCTTTGTTGCTTCTAGTTGCTTTAGTTT  
 5246 -----T-----A-----T-----C-----  
 5293 TCTGTCCTTTTAAACGACCCAGACTAGACACACAAAGCACTGAACT  
 5296 C-----A-----T-----T-----A-----  
 5342 .....TTTATATATATCTGATATTGACAATTATAAACTC  
 5343 TATATATATATATA-----T-----  
 5380 ATTTTGCTTGTGGCTCCACACACACAAAAAAG...ACCTGTTAAATT  
 5393 -----A-G-----C-----AAAA-----T-----  
 5426 ATACCTGTTGCTTAATTACATAATTCTGATAACCATAGCATAGGACAA  
 5443 -----AG-----  
 5476 GGAAAAATA.AAAAAGAAAAAAAAGAAAAAAAAGCACAATCTGCTGC  
 5493 -----A-TT-----A-----A-----G-----AA-----C-----  
 5525 TGGTCACTTCTCTGTCCAAGCAGATTGCGTCTTTCCTCGCTCTT  
 5543 -----AA-----CT-----A-----G-----  
 5575 CAAGGGCTTCTCTGTGCCAGGTGAAGGAGGCTCCAGGCAGCACCCAGGT  
 5592 -----A-A-----C-----T-----A-----A-----T-----  
 5625 TTGCACTCTGTTCTCCCGTGTGAAAGAGGTCCCAGGTTCTGGG  
 5642 -----TG-----TC-----G-C-----A-----  
 5675 TGCAG.....GAGCGCTCCCT  
 5690 -A-----GACATTCATTTCAAGCATGGGTCAGGAGACAA-----A-----  
 5692 GACCTGCTGAAGTCCGGAACCTGAGTCGGCACGCCCTGGCTCCACC  
 5740 T-----A-----C-A-A-----T-----G-A-T-----A-----C-----  
 5742 TCT.....GGGAGCTGGAGTCCACTGGGCTGACTCCCCAGTC  
 5786 -----AGGATG-----A-C-A-G-----T-----A-C-A-----T-----  
 5785 CCCCTCCCGTGAACCTGGTCAAGGTGAGCCCATGTGGAGTCAGCCCTCGCAG  
 5833 A-----T-----C-----AA-----TG-----AC-----A-T-----GA-----A-----  
 5835 GCCT.....CCCTGCCAGTAGGG.TCCGAGTGTGTTCATCCTTCC.CACTCT  
 5878 -----T-----TC-----A-T-----C-----C-----A-----CA-T-A-A-----C-----AA-----T-----  
 5881 GTCCAGGCTGGGGCTGGAGGGAGACGGGAGGCTGGCTGTCTCGGA.  
 5928 -----CT-----T-----A-----A-----A-----TA-A-ATT-----T-----A-----CA-G-----  
 5930 ACCTGTGAGCTGCCACAGGTAGAACGCCAGGGACCCCCAGAACATGTCGG  
 5978 GTG-----A-----T-----C-----CA-C-----A-----C-----A-----  
 5980 TCAGTCCAAGGGTCCCCCTCCAG.GAGTAGTGAAGACTCCAGAAATGTC  
 6028 A-----C-----T-----T-----AA-----CA-----  
 6029 CTT.....CTCTCCCCCATCTACAGGATTAATGCAATTGCTTTGTAATT  
 6078 -----TC-----T-----C-----T-----C-----C-----  
 6077 TTAATGAGCAATATCTGCT.....AGAGAGTTAGCTGAACTGTTCTT  
 6128 -----T-----AAAAA-A-A-----  
 6122 TTG.....ATCATCTTTTTAATAATTAGAAACACC.....AAAA  
 6178 -----CAAA-GG-----A-C-A-----A-----CCCCCCCCAA-----  
 6158 AAATCCAGAAACATTGTTCTCCAAAGCAGAGGAGCATTATAATCACCAGGG  
 6228 -----G-----C-----  
 6208 CCAAAAGCT.TCCCTCCCTGCT.....GTCATGCTTCTCT  
 6275 -----T-----G-----A-C-T-----ACCCCATCTCTCA-G-----G-----  
 6244 GAGGCCTGAATCCAAGAARAAACAGCCATAGGCCCTTCAGTGGCCGG  
 6325 A-----A-----C-GC-----G-T-TTG-----GG-----A-T-----  
 6294 CTACCCGTGAGGCCCTCGAGGGACCCAGGGCTGGGCTGCCAGCTCTGGGG  
 6373 -----T-----GAG-TC-T-----A-----T-----A-----A-A-C  
 6344 CATCC.....GGGGCCAGCTCCGGCTGTGTTCACTGTTAGCAGTGGGTCTAG  
 6421 T-----TA-----C-TT-----TA-G-A-----AA-----A-----T-----CA  
 6392 ATGCTCTTCTCCACCCAGCTCTGGATAGGGGAGAGGAGGCCAGGG  
 6471 -----CAT-----A-C-----G-----A-----A-----A-C-A-AAG-----TT  
 6442 GTGCCGCTG.....ATGTTGGGGCTGAAAGGTGGGTGCTGGCTGGGT  
 6521 -----CT-----A-----CTACT-AC-----ACTG-----A-----A-CAT-----AT-----  
 6488 CCACGTGGCTGTTCTGACTGACATGAAATGACGCCAGGGTTAGCCTC  
 6571 -----TA-----A-----G-----TG-----G-----AG-----A-----A-----T-----  
 6538 ACCGGTGAACCTCTAGCCCTGCCGGATGGAGCGGGGCCACCCGGTTCA  
 6621 -----T-----A-----T-----A-----T-----  
 6588 GTGTTCTGGGAGCTGGACAGTGGAGTCAAAAGGCTGAGAACATTG  
 6669 A-----C-----A-----A-----  
 6638 AGCTGCTCTCCCTCCCTGCTACACGGCTCC.....TTTCCGTTGATTGTC  
 6719 -----TT-----A-T-----G-----T-----A-----  
 6687 ACTGCTTCAATCAATAACAGCCGCTCCAGACTCAGTAGTCATGAAATATA  
 6769 -----G-----TG-----  
 6737 TGACCAAATATCACCAGGACTGTTACTCAATGTCGGCAGGCCCTGCG  
 6819 -----C-----T-----  
 6786 CATGCTGGCTCCC.GTGTATCTGGACACTGTAACGTGTGCTGTTG  
 6869 TG-----T-----C-----  
 6835 TCCCTTCTCCCTCTCTTACTGCTTTCTGGGTTT  
 6919 -----T-----T-----C-----  
 6885 TGTTGGGTTGGTTGGTTATTCTCTTTGTTGCTTCAACATG  
 6969 -----T-----  
 6935 GGTCTCTACTGGCTCTC.TTAACGTGGTGTGAGGCTTATATTG  
 7017 -----T-----C-----  
 6984 GTAATTTTCTGGGTGAAAGGAATTGCTAAGTAATCTCTCTG  
 7067 -----C-----  
 7034 TTGAACTGAAGTCTGATTGAACTATGTTAAAGTAATTGTCAGA  
 7117 -----A-----  
 7084 CAAATTTCTAGACACTTTCTTACAAACAAAGCACTGGGAGGGAG  
 7167 -----GC-----GT-----A-----A-----T-----A-----

Fig. 3 (2)

7134 GGGGATGGTGACTGAGATGAGAGGGGAGAGCTGAACAGATGACCCCTGCC  
 7216 --AAG---A-A--CA---CA-T...T---T---  
 7184 CAGATCAGCCAGAAGCCACCCAAAGCAGTGGAGCCCAGGAGTCCCACGTCA  
 7263 ---T---A---TA---A-T---TT-T---T---  
 7234 AAGCCAGCAACCGAATAGCTGATGTGTTGCCACTTCCAAGTCACGTCA  
 7310 ---T---AG-GA-T...T---T---A---AA---  
 7284 AAACCAGGTTTGTCCGCCAGTGGATTCTGTTGCTTCCCTCCCC  
 7358 -----C-----A-----A-----T---T---  
 7334 CCGAGATTATTACCAACCATCCCGTGTCTTAAGGAAAGGCAAGATTGATG  
 7401 .....T-----G-A-----  
 7384 TTTCCTTGAGGGGAGCCAGGAGGGGATGTGTGTCAGAGCTGAAGAGC  
 7422 ...AA-CT---A-T---A-A---A-A-TA-C---C---  
 7434 TGGG.....GAGAATGG...GGCTGGGCCACCCAAGCAGGAGGCTGGG  
 7465 --T-CTCACT---T---AAA---T---T-TGAGTTT-----A-AC  
 7475 ACGCTCT.GCTGTGGGCACAGGTCA.GCTAATGT.....TGGC  
 7515 C-A-C-G-ACA---G-G-A-A---AA-A---AT-ACCCGCTCCC-C  
 7512 AGATGCACTCTTCTGGA.CAGGCCAGGTGGTGGGCATT.CTCTCTCCA  
 7565 TA-GAT---AA-A---TA-T-A---CCA---A---AT-G---A---  
 7560 AGGTGTGCCCCGTTGGCATTACTGTTAACACACTCCGTACATCCCAC  
 7615 ---CA---TTT-AAA-A---G---CAG-C-G-----T---T-CT---T  
 7610 CCCATCCTCCAGGGCTCAACAC...TGTGACATCTCTATTCCCCACCC  
 7665 GTTGC--C-T---TA-A---GT---TAA-C---T---G-----  
 7657 CCCTTCCCAGGGCAATAAAATGACCATGGAGGGGCTTGCACTCTTGG  
 7708 G---A-G---T---GG---TAGCA---ACTC---T-----CA  
 7707 CTGTCACCCGATCGCCAGCAAACCTTAGATGTGAGAAAACCCCTCC  
 7753 A---G-T-TA---TC---A---TC-G-GCC-----T-C-A-----GT-  
 7757 TCCATGGCRAAAACATCTCTTAGAAAAGCCATTACCCCTCATAGGCATG  
 7800 --T-----A-C-----C---T---.TG---TT-----GCAG---T  
 7807 GTTTGGGCT.....CCCAAAACACCTGACAGCCCCCTCCCTCTG  
 7845 ---CCA-C---AATGTAAGAGG---C-G-G-A-TGTT---T-GGAG---  
 7849 AGAGGGGAGAGTGTGACTGTAGTGACCA.TTGCATCCCCGGTGCAGCA  
 7893 ..T-T---C---T-AC-----G---GC-ATA-TAGT-TT-  
 7898 TCTGGAAGAGCTAGGCAGGGTGTCTGCCCCCTCTGAGTTGAAGTCATGC  
 7941 G-----C-A-C---A---ACA-----AA-A-CC-T---TG-A-  
 7948 TCCCTGTGCCAGGCCAGAGGGCAGAGCTATGGACAGCATT..GCCAG  
 7991 -----C-----G---GG-T---A-C---T-G-AT-G-GCA-----  
 7995 TAACACAGGCCACCCGTGCGAGAAGGGAGCTGGCTCCAGCCTGGAAACCT  
 8040 ..G---A---T-----TT---T-A---TCA-----TC  
 8045 GTCTGAGGTTGGGAGAGGTGCACTTGGGCACAGGGAGAG.GCCGGGACA  
 8079 A---A---CA...GACAA---G---A---A---AT---A---  
 8094 CACTTA.....GCTGGAGATGTCTCTAAAGCCCTGTATCGTATTACCT  
 8128 G---C---GCTGG-----GG---TG-----C-G-----  
 8139 TCAGTTTTGTGTTTGGGACAATTACTTTAGAAAATAAGTAGGTGCTTT  
 8178 -----C-----  
 8189 TAAAAACAAAATATTGATTGCTTTTTGTAGTGTTCAGAA.AAAAGGT  
 8228 -----A-C-----  
 8238 TCTTGTGTATAGCCAAATGACTGAAAGCACTGATATATTAAAAACAAA  
 8276 -----  
 8288 AGGCAATTATTAAGGAAATTGTACCATTTCACTAAACCTGCTGAAATG  
 8326 -----  
 8338 TACCTGTATACTGTTCAAAAACACCCCCCCCCACTGAATCCCTGTAACC  
 8376 -----A-----C-----  
 8388 TATTATTATATAAGAGTTGCCTTATAAATTAA  
 8422 -----

Fig. 3 (3)

gestrichelte Linie: Putativer Promotor

durchgezogene Linie: sequenzkonservierte Sequenz mit hoher Energie

14/21

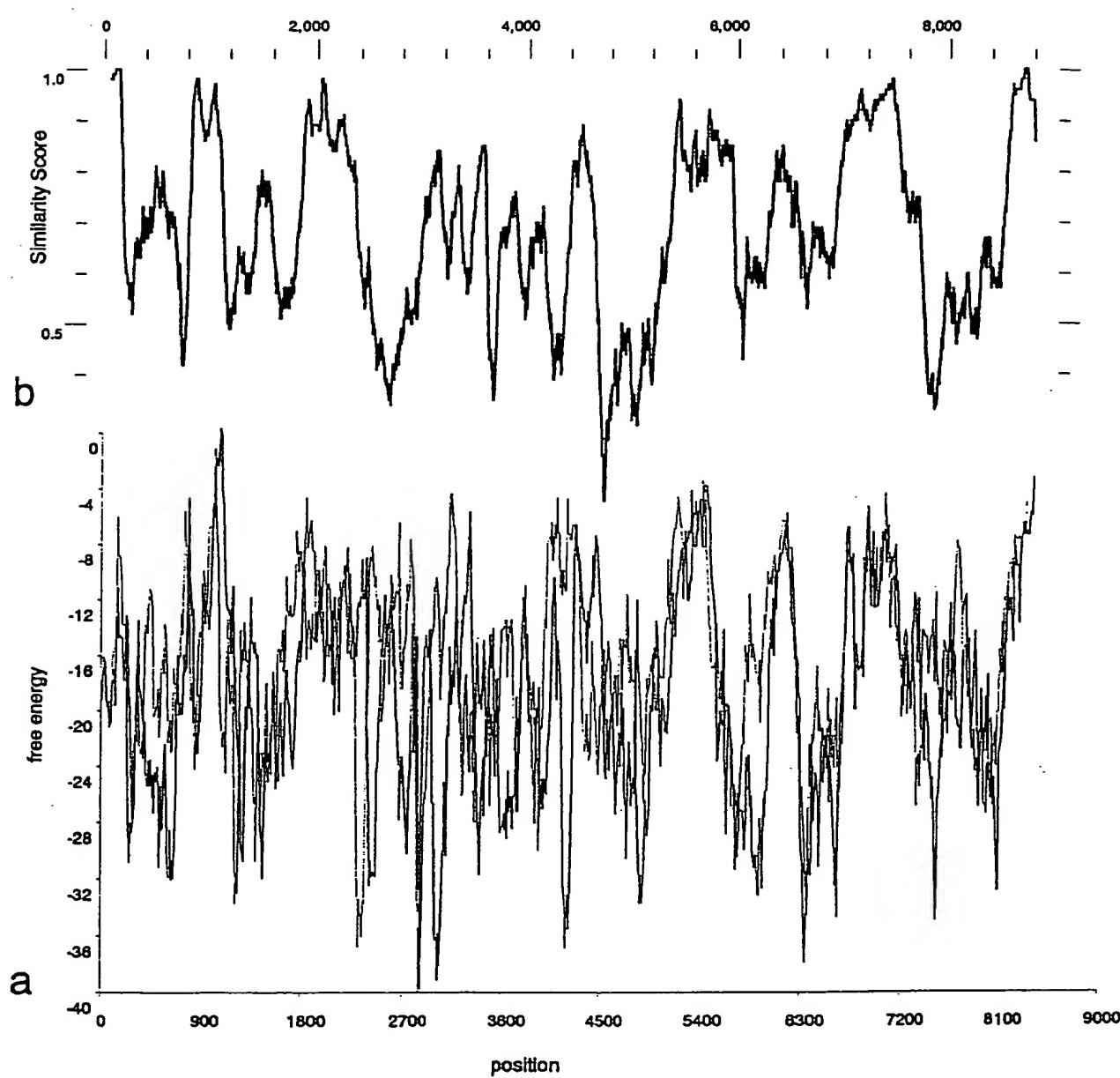


Fig. 4

schwarz similarity 100 window

blau hinlex 10

HUMAN

human TTGCTGCAGATACTACTGACCAGACAAGCTGTTGACCAGGCACCTCCCCCTCCGCCAAACCTTT.....CCCCCATGTGGTCGT  
 schim -----  
 orang -----  
 makak -----  
 hamst -----  
 mouse -----  
 rat -----  
 kaeng T-----T-T-----TTT-TAGGGTA-A-AGC-GC.....T-----TCATC-C  
  
 101 TAGAGACAGAGCGACAGAGCAGTTGAGAGGACACTCCCCTTCGGTGCCATCAGTGCCCCGCTACA..GCTCCCCAGCTCCCCC..ACCTCCCC  
 human -----  
 schim -----  
 orang -----  
 makak -----  
 hamst -----  
 mouse -----  
 rat -----  
 kanga G-----C..A  
  
 201 ACTCCCACCACGTT.GGGACAGGGAGGTGTGAGGCAGGAGAGACAGTT..GGATTCTTAGAGAAGA..TGGATATGACCAGTGGCTATGGCCTGTG  
 human -----  
 schim -----  
 orang -----  
 makak -----  
 hamst -----  
 mouse -----  
 rat -----  
 kanga C-----G-----C  
  
 301 GATCCCACCCGTGGCTCAAGTCTGGCCCCACACCAGCCCCAATCCAAAATGGCAAGGACGCTCACAGGACAGGAAAGTGGCACCTGTCTGCTCC  
 human -----  
 schim -----  
 orang -----  
 makak -----  
 hamst -----  
 mouse -----  
 rat -----  
 kanga C-----C-----T  
 A-TAG-A-T-A-T-CA-AT-----AT-TAT-TGA-AA-CA-T-A  
 A-T-A-T-A-A-GA-T-T-A-A-T-TAT-TG-AA-A-A-T-T  
 A-T-A-T-A-A-T-A-A-T-GT-C-TA-A-G-A-A-T-T  
 AT-TAGGAAA-A-G-TG-A-A-A-AG-G-G-CTGAGC-GTTGGC-A-GA-C-TGACTAGGC-CC-G-T-A-AA  
  
 401 AGCTCTGGCATGGCTAGGAGGGGGAGTCCCTGAACTACTGGT.GTAGACTGGCCTGAACCACAGGAGAGGATGGCCAGGGTGAGGTGGCATGGCC  
 human -----  
 schim -----  
 orang -----  
 makak -----  
 hamst -----  
 mouse -----  
 rat -----  
 kanga A-TG-----A-TT-----A-T-----A-A-A-A-AT-CAC-T  
 A-T-A-G-T-A-T-G-A-TAC-T-G-A-T-A-A-A-T-A-A-T-C  
 A-TAG-T-A-T-A-GA-C-TA-A-A-G-A-T-A-A-T-C  
 AT-TAGGAAA-A-G-TG-A-A-A-AG-G-G-CTGAGC-GTTGGC-A-GA-C-TGACTAGGC-CC-G-T-A-AA  
  
 501 ATTCTCAAGGGACG.TCCTCCAACGGGTGGCGCTAGA...GGCATGGAGGCAGTAGGACAAGGTGAGGCAGGCTGGCTGGGTCAAGGCCGGGAG  
 human -----  
 schim -----  
 orang -----  
 makak -----  
 hamst -----  
 mouse -----  
 rat -----  
 kanga AA-----AA-----CA-----CA-----C  
 GGT-----A-GA-----CA-----CA-----C  
 GC-A-C-T-C-T-A-T-GA-AA-AATT-A-GAGG-T-C-----CA-A-T-GTGA-A-A-CT  
 G-A-C-T-C-C-T-GAA-A-AAT-A-GAGG-T-C-----A-A-T-GTGA-A-A-CT  
 G-A-C-T-C-C-T-GAA-T-CAT-A-GAGG-T-C-----A-A-T-GTGA-A-A-CT  
 AACCT-TAC-A-GGA-T-A-TTG-A-GAGGCC-T-A-TCCCC-ACCACAA-A-AT-T-A-C-GCA-T-T  
  
 601 AGCACAGGGGGTGAGAGGGATTCTTAATCACTCAGAGCAGTGTGACT.....TAGTGGACAGGGAGGGGAAAGGGGAGGAGAAC  
 human -----  
 schim -----  
 orang -----  
 makak -----  
 hamst -----  
 mouse -----  
 rat -----  
 kanga G-----G-G-GTACTTGGGACTC-----G-G-C  
 A-CG-----CGT-----CGGTAGTTAGGGACT-----A  
 TG-CA-A-AACA-A-CAAT-G-TG-T-TA-G-----T-TG-AC-A-GC-T-A-A-T  
 TG-CA-A-AACA-A-CAGT-G-TG-T-A-TAAGA-----A-A-G  
 TG-CA-A-A-CA-A-CAGT-C-TG-T-T-TAAG-----A-A-GA  
 CATTT-T-ACCTT-T-TATA-TGGGTGTG-ATGCAC-TAGATA-----A-TGA-A-GA  
  
 701 AAAATGTTCTTCCAGTTACTTTCCAATMCT..CCTTTAGGGACAGCTTAGAATTATTGCACTATTGAGTCAT.....GTTCCCACTTC  
 human -----  
 schim -----  
 orang -----  
 makak -----  
 hamst -----  
 mouse -----  
 rat -----  
 kanga ACT-----A  
  
 801 CAGATGC..TCTGAGAGCAAATGGCTTGAAATTGGTGACATTAGTCCCTCAAGCCACCAGATG..TGACAGTGTGAGAACTACCTGGATTT  
 human -----  
 schim -----  
 orang -----  
 makak -----  
 hamst -----  
 mouse -----  
 rat -----  
 kanga G-----G-----TG-----A  
 A-C-T-A-A-C-T-A-----A-----G-----T  
 A-C..A-----A-----CA-----G-----C  
 T-A-C-----A-----CAA-----G-----C  
 T-C-A-C-----A-----GCC-TG-CACTTA-TTA-----CACTGGT-TG-G-TT-----C-----AT  
  
 901 GTATATACCTG.

Fig. 5

Fig. 5

## Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Hamster

1 TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCCCCC  
51 ATACTCCCCC AATGTGCTCA TTAGAGATAG CAGTTGAGAG GACACTCCC  
101 TTTTTGGTGC CCTGTCCATA GCTTCCCTGA CTCTTCCACC ACCCCAACTC  
151 CCAATCTGAG GGACCGGGAG GTGCGAGGCA GGAAAAATAT TGGATTCTTT  
201 AGAGAAGACT AGAGGTGACC AGTGACTGTG GCCCAGTAAT TAGAACTGTG  
251 GTGGCACAAAG TCTGGCCCCA CATCCACCCA ATCCAAAACT GATAAGGATA  
301 TTTTGAAAAAA CAGGAAAGCA GTACCTGTCT GATCCAGCTC TGGTATAGGT  
351 AGGAGTGAGT CCTGAACTGC TGGATTACAG ACTGGCTTGA GCCACAGAAG  
401 ATGATGGACC AGAGTAAAGT ATCATCACCT GCTCACAAAGG CATGCTTCAC  
451 TAGAGAATAA TTCTAAAGAG GTGCCATGGA GGCAGCAGGA CAAGGCACAA  
501 GCAGTCTGGG TGGGGGTCAA GCCAGACCTA GTGCCACAGA ACAAGAGAGC  
551 AATCTGTGAC TAGTAGTTAG GGACTTTGTG GATGGGACAA GGGGCATGGG  
601 GGAAGAAATG AAAATATTCT TCCAATTACT TTCCAGTTCT CCTTTAGGGA  
651 CAGCTTAGAA TTATTTGCAC TATTGAGTCT TCATGTTCCC ACTAAAAAAC  
701 AAACAGATGC TCTGAAAGCA AACTGGCTTG AAATGGTGAC ACTTTGTCCC  
751 ACAAGCCACC AAATGTGGCA GTGTTAGAA CTACCTGGAT CTGTATATAC  
801 CTG

Fig. 5a

## Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Kängeruh

1 TTGCTGCATA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTTATCAGG CTTTTTAGGG  
51 TACACCAGCA CCTGCCCTCC ATTCACTCCCT GTTGGGAGAG GGATGGTGT  
101 CTGGTTGTCA CTAGAGACCT AACAGAGTAG GGTTAGTGGG AGCTTACATT  
151 TTCAGTGCCA TTAACATTCCT AGTCCAAGGT CTTAAATTAT TATGTTGAGG  
201 GGTTTTTTT CCCCTGAGGG GGCGGGGGGG TGGGGGGAGG GTTGATTAGA  
251 TTCCTTAGGA AAGAGGGTTG AGACAGACAG CAGAGCACTG AGCAGTTGGC  
301 ACTAAAGGAG ACCTTGACTA GGGGCCAGGT GGCATCATCT AATCCAAGG  
351 GGCTCCAAGT GAGTATTAGG GTGGGGGAAG ACATTATAGA AGGAATAGAA  
401 ACAGGATAGC TCAGCCTAAA GAAGAGCGGT TAAAACCTA CCCACCAGGA  
451 GTTGACTTGA AAGAGGCCCT TATGGAGGAA TCCCCAACCA CCAAAAGCAA  
501 TCTTGAGCTG CAGCTGCTTC ATTTAGTGGA CCTTGTGTAT ATCTGGGTGT  
551 GTATGCACAT AGATAGACAG TGAGAAAGAA AACTGTTCTT CCAGTTCTTT  
601 TCCAGTGCTA CTAGCTTAGG GACAGGTTAG AACTGTCTGC ACAATTGTGT  
651 GATCATTCCC ATTCCCACCTT CAAAACAAAC TGACTGAGAT GTTCAACAGA  
701 AAACTGGCTT CAATGGGTAA CATGCCCTTG CCACTTACTT AAGACACTGG  
751 TGTGATGGGG TTTTGAACTC CCTATATTG TAGGTATCTG

Fig. 5b

## Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Makaken

1 TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCC  
51 CCCGCCAAA CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCAGTTGAGA  
101 GGACACTCCC GTTTCGGTG CCATCAGTGC CCCGTCTACC ACTCCCCCAG  
151 CTCCCCCAC CTCCCCACT CCCAACACG TTGGGACAGG GAGGTGTGAG  
201 GCAGGAGAGA CAGTTGGATT CTTTAGAGAT GGATGTGACC AGTGGCTATG  
251 GCCCGTGCAGA TCCCACCCGT GGCGGCTCAA ATCTGGCCCC ACCCCAGCCC  
301 CAATCCAAAA CTGGCAAGGA CGCTTCACAG GACAGGAAAG TGTCACCTGT  
351 CTGTTCCGGC ATGGCTAGGA GGGAGTTGTC CCTTGAACTA CTGGGTGTAG  
401 ACTGGCCTAA ATCACAGGAG AGGATGGCCC AGGGTGAGGT GGCATGGTCC  
451 ATTCTCAAGG GACGTCTCC AGTTGGTGGC ACTAGAGAGG CCATGGAGGC  
501 AGTAGGACAA GGCACAGGCA GGCTGGCCA GGGTCAGGCC GGGCCGAACA  
551 CAGCGGGGTG AGAGGGATTG CTCGTCTCAG AGCAGTCTGT GACCGGTAGT  
601 TAGGGACTTA GTGGACAGGG AAGGGGCAAA GGGGGAGGAG AAGAAAATGT  
651 TCTTCCAGTT ACTTTCCAAT TCTACTCCTT TAGGGACAGC TTAGAATTAT  
701 TTGCACTATT GAGTCTTCAT GTTCCCACTT CAAAACAAAC AGATGCTCTG  
751 AGAGCAAACG GGCTTGAATT GGTGACGTTT AGTCCCTCAG GCCACCAGAT  
801 GTGATGGTGT TGAGAACTAC CTGGATATGT ATATATAACCT G

Fig. 5c

## Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Orang-Utan

1 TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCT  
51 CCCGCCCAAA CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCAGTTGA  
101 GGACACTCCC GTTTTCGGTG CCATCAGTGC CCCGTCTGCA GCTCCCCAG  
151 CTCCCCCAC CTCCCCACT CCCAACACG TTGGGACAGG GAGGTGTGAG  
201 GCAGGAGAGA CAGTTGGATT CTTCGAGAA GATGGATATG ACCAGTGGCC  
251 ATGGCCTGTG CGATCCCACC CGTGGCGGCT CAAGTCTGGC CCCACACCAG  
301 CCCCAATCCA AAACCTGGCAA GGACGCTTCA CAGGACAGGA AAGTGGCACC  
351 TGTCTGCTCC AGCTCTGGCA TGGCTAGGAG GGAGTCGTCC CTTGAAC  
401 TGGGTGTAGA CTGGCCTGAA CCACAGGAGA GGATGGCCA GGGTGAGGTG  
451 GCATGGTCCA TTCTCAAGGG ACGTCCTCCA ACGGGTGGCG CTAGAAAGGC  
501 CATGGAGGCA GTAGGACAAG GCGCAGGCAG GCTGGCCCGG GGTCAGGCCG  
551 GGCAGGGCAC AGCGGGGTGA GAGGGATTCC TAATCACTCA GAGCAGTGTG  
601 TGACTGGTAG TTAGGGACTC AGTGGACAGG GGAGGGCGA GGGGGCAGGA  
651 GAAGAAAATG TTCTTCCAGT TACTTTCAA TTCTCCTTTA GGGACAGCTT  
701 AGAATTATTT GCACTATTGA GTCTCATGT TCCCACCTCA AAACAAACGA  
751 TGCTCTGAGA GCAAACCTGGC TTGAATTGGT GACATTTAGT CCCTCAAGCC  
801 ACCAGATGTG AGTGTGAGA ACTACCTGGA TTTGTATATA TACCTG

Fig. 5d

## Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus der Ratte

1 TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACTCCCCAC  
51 AACAAACAACC CCCTCCCTCC TCACCCCACC CCTATCCCCT GTGTGCTCAT  
101 TAGAGAGGGC AATTGAGAGG ACACTCCCAT TTTTGGTGCC ACTGATGCC  
151 TGTCCATAGC TTCCCTGACT TTTACACCAC CCCAACTCCC AATCTGAGGG  
201 ACTGGGAGGT GTGACGCAGG AGAAACTATA TAGGACTCTT GGGAGAAGAC  
251 TATAGAGTTG GCAAGTGATT GCGCCCCAGT AATTCCAAC TGTGGTAGCAC  
301 AAGTCTGGCT CCACACCAAC CCAATCCAAA ACTGACAAGG ACATTTGCA  
351 AAAAATGAAA GTGGCATTG TCTGATCCAG CTCTGGCATG GCTAGAGATG  
401 AGTCTAAC TGTGGCTTA TAAACTGGCC TGAGAACAG AAGAGGATGG  
451 CCCAGAGTAA AGTGTCACTCA TCTGTTACCA AGGCATGCTC CCCTAGAAGT  
501 TCATGCTAAA GAAGTGCCAT GGAGGCAGCA GGACAAAGTA CAGGCTAGGT  
551 GGAGTCAAGC CAGGCCTAGT GCCACAGAGC AAGAGAGCAG TCTCTGACTA  
601 GTAGTTAAGG GGGAAAGAAAG AAAAATATTTC TTCCAATTGC TTTCCAGTTTC  
651 TCCTTTAGGG ACAGCTTAGA ATTATTTGCA CTATTGAGTC TTCATGTTCC  
701 CACTTCAAAA CAAATAGATG CTCTGAAAGC AAACCTGGCTT GAAATGGTGA  
751 CACTGTCCCC CAAGCCACCA GACAATGGCA GTGTTCAGAA CTACCTGTAT  
801 ATGTATATACT CG

Fig. 5e

## Teilsequenz des Nicht kodierenden RNA-Gens aus dem Schimpanzen

1 TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCCT  
51 CCCGCCAAAA CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCGACAGAGC  
101 AGTTGAGAGG ACACTCCCGT TTTCGGTGCC ATCAGTGCCC CGTCTACAGC  
151 TCCCCCAGCT CCCCCCACCT CCCCCACTCC CAACCACGTT GGGACAGGGAA  
201 GGTGTGAGGC AGGAGAGACA GTTGGATTCT TTAGAGAAGA TGGATATGAC  
251 CAGTGGCTAT GCCCTGTGTG ATCCCACCCG TGGTGGCTCA AGTCTGGCCC  
301 CACACCAGCC CCAATCCAAA ACTGGCAAGG ACGCTTCACA GGACAGGAAA  
351 GTGGCACCTG TCTGCTCCAG CTCTGGCATG GCTAGGAGGG GGGAGTCCCT  
401 TGAACTAUTG GGTGTAGACT GCCCTGAACC ACAGGAGAGG ATGGCCCAGG  
451 GTGAGGTGGC GTGGTCCATT CTCAAGGGAC GTCCTCCAAC GGGTGGCGCT  
501 AGAGGCCATG GAGGCAGTAG GACAAGGCGC AGGCAGGCTG GCCCGGGTC  
551 AGGCCGGCA GAGCACAGCG GGGTGAGAGG GATTCTTAAT CACTCAGAGC  
601 AGTCTGTGAC TTAGTGGACA GGGGAGGGGG CAAAGGGGGA GGAGAAGAAA  
651 ATGTTCTTCC AGTTACTTTC CAATTCTCCT TTAGGGACAG CTTAGAATTA  
701 TTTGCACTAT TGAGTCTTCA TGTTCCACT TCAAAACAAA CAGATGCTCT  
751 GAGAGCAAAC TGGCTTGAAT TGGTGACATT TAGTCCCTCA AGCCACCAGA  
801 TGTGACAGTG TTGAGAACTA CCTGGATTG TATATATAACC TG

Fig. 5f

09/720215

JCC Rec'd PCT/PTO 22 DEC 2000

1

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Deutsches Krebsforschungszentrum
- (B) STRASSE: Im Neuenheimer Feld 280
- (C) ORT: Heidelberg
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 69120

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Modular aufgebaute RNA-Moleküle mit zwei Sequenzbereichstypen

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 8

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(v) DATEN DER JETZIGEN ANMELDUNG: noch nicht bekannt

(v) DATEN DER VORANMELDUNG:

ANMELDENUMMER: DE 19828624.4

DATUM DER VORANMELDUNG: 26-Jun-1998

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8422 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: nicht bekannt
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

CTTAGAGTTT CGTGGCTTCA GGGTGGGAGT AGTGGAGCA TTGGGGATGT TTTTCTTACC	60
GACAAGCACA GTCAGGTTGA AGACCTAACCA AGGGCCAGAA GTAGCTTGC ACTTTTCTAA	120
ACTAGGCTCC TTCAACAAGG CTTGCTGCAG ATACTACTGA CCAGACAAGC TGTTGACCAG	180
GCACCTCCCC TCCCCGCCAA ACCTTTCCCC CATGTGGTCG TTAGAGACAG AGCGACAGAG	240
CAGTTGAGAG GACACTCCCG TTTTCGGTGC CATCAGTGCC CCGTCTACAG CTCCCCCAGC	300
TCCCCCCACC TCCCCCACTC CCAACCACGT TGGGACAGGG AGGTGTGAGG CAGGAGAGAC	360
AGTTGGATTC TTTAGAGAAG ATGGATATGA CCAGTGGCTA TGGCCTGTGC GATCCCACCC	420
GTGGTGGCTC AAGTCTGGCC CCACACCAGC CCCAATCCAA AACTGGCAAG GACGCTTCAC	480
AGGACAGGAA AGTGGCACCT GTCTGCTCCA GCTCTGGCAT GGCTAGGAGG GGGGAGTCCC	540
TTGAACTACT GGGTGTAGAC TGGCCTGAAC CACAGGAGAG GATGGCCCAG GGTGAGGTGG	600
CATGGTCCAT TCTCAAGGGA CGTCCTCCAA CGGGTGGCGC TAGAGGCCAT GGAGGCAGTA	660

GGACAAGGTG CAGGCAGGCT GGCTGGGT CAGGCCGGC AGAGCACAGC GGGGTGAGAG	720
GGATTCCTAA TCACTCAGAG CAGTCTGTGA CTTAGTGGAC AGGGGAGGGG GCAAAGGGGG	780
AGGAGAAGAA AATGTTCTTC CAGTTACTTT CCAATTCTCC TTTAGGGACA GCTTAGAATT	840
ATTTGCACTA TTGAGTCTTC ATGTTCCAC TTCAAAACAA ACAGATGCTC TGAGAGCAAA	900
CTGGCTTGAA TTGGTGACAT TTAGTCCCTC AAGCCACCAG ATGTGACAGT GTTGAGAACT	960
ACCTGGATTT GTATATATAC CTGCGCTGT TTTAAAGTGG GCTCAGCACA TAGGGTTCCC	1020
ACGAAGCTCC GAAACTCTAA GTGTTGCTG CAATTTATA AGGACTTCCT GATTGGTTTC	1080
TCTTCTCCCC TTCCATTTCT GCCTTTGTT CATTCATCC TTTCACTTCT TTCCCTTCCT	1140
CCGTCCCTCCT CCTTCCTAGT TCATCCCTC TCTCCAGGC AGCCGCGGTG CCCAACACACA	1200
CTTGTGGCT CCAGTCCCCA GAACTCTGCC TGCCCTTTGT CCTCCTGCTG CCAGTACCAAG	1260
CCCCACCCCTG TTTTGAGCCC TGAGGAGGCC TTGGGCTCTG CTGAGTCCAA CCTGGCCTGT	1320
CTGTGAAGAG CAAGAGAGCA GCAAGGTCTT GCTCTCCTAG GTAGCCCCCT CTTCCCTGGT	1380
AAGAAAAAGC AAAAGGCATT TCCCACCCCTG AACAAACGAGC CTTTTCACCC TTCTACTCTA	1440
GAGAAGTCCA CTGGAGGAGC TGGGCCCGAT TTGGTAGTGT AGGAAAGCAC AGAGGCCTCC	1500
TGTGGCCTGC CAGTCATCGA GTGGCCCAAC AGGGGCTCCA TGCCAGCCGA CCTTGACCTC	1560
ACTCAGAAGT CCAGAGTCTA GCGTAGTGCA GCAGGGCAGT AGCGGTACCA ATGCAGAACT	1620
CCCAAGACCC GAGCTGGGAC CAGTACCTGG GTCCCCAGCC CTTCCCTCTGC TCCCCCTTTT	1680
CCCTCGGAGT TCTTCTTGAA TGGCAATGTT TTGCTTTGTC TCGATGCAGA CAGGGGGCCA	1740
GAACACCACA CATTCACTG TCTGTCTGGT CCATAGCTGT GGTGTAGGGG CTTAGAGGCA	1800
TGGGCTTGCT GTGGTTTTT AATTGATCAG TTTTCATGTG GGATCCCATC TTTTTAACCT	1860
CTGTTCAAGGA AGTCCTTATC TAGCTGCATA TCTTCATCAT ATTGGTATAT CCTTTCTGT	1920
GTTTACAGAG ATGTCCTTTA TATCTAAATC TGTCCTACTG AGAAGTACCT TATCAAAGTA	1980
GCAAATGAGA CAGCAGTCTT ATGCTTCCAG AAACACCCAC AGGCATGTCC CATGTGAGCT	2040
GCTGCCATGA ACTGTCAAGT GTGTGTTGTC TTGTGTATTT CAGTTATTGT CCCTGGCTTC	2100
CTTACTATGG TGTAATCATG AAGGAGTGAA ACATCATAGA AACTGTCTAG CACTTCCTTG	2160
CCAGTCTTTA GTGATCAGGA ACCATAGTTG ACAGTTCCAA TCAGTAGCTT AAGAAAAAAC	2220
CGTGTGGTC TCTTCTGGAA TGGTTAGAAG TGAGGGAGTT TGCCCCGTTG TGTTGTAGA	2280
GTCTCATAGT TGGACTTTCT AGCATATATG TGTCCATTTC CTTATGCTGT AAAAGCAAGT	2340
CCTGCAACCA AACTCCCATC AGCCCAATCC CTGATCCCTG ATCCCTTCCA CCTGCTCTGC	2400
TGATGACCCC CCCAGCTTCA CTTCTGACTC TTCCCCAGGA AGGGAAGGGG GGTCAGAAGA	2460
GAGGGTGAGT CCTCCAGAAC TCTTCTCCA AGGACAGAAG GCTCCTGCC CCATAGTGGC	2520
CTCGAACTCC TGGCACTACC AAAGGACACT TATCCACGAG AGCGCAGCAT CCGACCAGGT	2580
TGTCACTGAG AAGATGTTTA TTTTGGTCAG TTGGGTTTTT ATGTATTATA CTTAGTCAA	2640
TGTAATGTGG CTTCTGGAAT CATTGTCCAG AGCTGCTTCC CCGTCACCTG GGCGTCATCT	2700

GGTCCTGGTA AGAGGAGTGC GTGGCCCACC AGGCCCCCT GTCACCCATG ACAGTTCA	2760
CAGGGCCGAT GGGGCAGTCG TGGTTGGAA CACAGCATT CAAGCGTCAC TTTATTTCAT	2820
TCGGGCCCA CCTGCAGCTC CCTCAAAGAG GCAGTTGCC AGCCTCTTC CCTTCCAGTT	2880
TATTCCAGAG CTGCCAGTGG GCCCTGAGGC TCCTTAGGGT TTTCTCTCTA TTTCCCCCTT	2940
TCTTCCTCAT TCCCTCGTCT TTCCCAAAGG CATCACGAGT CAGTCGCCTT TCAGCAGGCA	3000
GCCTTGGCGG TTTATCGCCC TGGCAGGCAG GGCCCTGCA GCTCTCATGC TGCCCTGCC	3060
TTGGGGTCAG GTTGACAGGA GGTTGGAGGG AAAGCCTAA GCTGCAGGAT TCTCACCA	3120
TGTGTCCGGC CCAGTTTTGG GGTCTGACCT CAATTCATAA TTTGTCTGTA CTTGAACATT	3180
ATGAAGATGG GGGCCTCTT CAGTGAATT GTGAACAGCA GAATTGACCG ACAGCTTCC	3240
AGTACCCATG GGGCTAGGTC ATTAAGGCCA CATCCACAGT CTCCCCAAC CTTGTTCCAG	3300
TTGTTAGTTA CTACCTCCTC TCCTGACAAT ACTGTATGTC GTCGAGCTCC CCCCAGGTCT	3360
ACCCCTCCCG GCCCTGCCTG CTGGTGGCT TGTCTAGCC AGTGGGATTG CCGGTCTTGA	3420
CAGCTCAGTG AGCTGGAGAT ACTTGGTCAC AGCCAGGCAG TAGCACAGCT CCCTTCTGTT	3480
GATGCTGTAT TCCCATAATCA AAAGGCACAG GGGACACCCA GAAACGCCAC ATCCCCAAT	3540
CCATCAGTGC CAAACTAGCC AACGGCCCCA GCTCTCAGC TCGCTGGATG GCGGAAGCTG	3600
CTACTCGTGA GCGCCAGTGC GGGTGCAGAC AATCTCTGT TGGGTGGCAT CATTCCAGGC	3660
CCGAAGCATG AACAGTGCAC CTGGGACAGG GAGCAGCCCC AAATTGTCAC CTGCTTCTCT	3720
GCCCAGCTTT TCATTGCTGT GACAGTGATG GCGAAAGAGG GTAATAACCA GACACAAACT	3780
GCCAAGTTGG GTGGAGAAAG GAGTTCTTT AGCTGACAGA ATCTCTGAAT TTTAAATCAC	3840
TTAGTAAGCG GCTCAAGCCC AGGAGGGAGC AGAGGGATAC GAGCGAGTC CCCTGCGCGG	3900
GACCATCTGG AATTGGTTTA GCCCAAGTGG AGCCTGACAG CCAGAACTCT GTGTCCCCCG	3960
TCTAACACACA GCTCCTTTTC CAGAGCATTG CAGTCAGGCT CTCTGGCTG ACTGGGCCAG	4020
GGGAGGTTAC AGGTACCAAGT TCTTTAAGAA GATCTTGGG CATATACATT TTTAGCCTGT	4080
GTCATTGCC CAAATGGATT CCTGTTCAA GTTCACACCT GCAGATTCTA GGACCTGTGT	4140
CCTAGACTTC AGGGAGTCAG CTGTTCTAG AGTCCTACC ATGGAGTGGG TCTGGAGGAC	4200
CTGCCCGGTG GGGGGCAGA GCCCTGCTCC CTCCGGGTCT TCCTACTCTT CTCTCTGCTC	4260
TGACGGGATT TGTTGATTCT CTCCATTTG GTGTCTTCT CTTTAGATA TTGTATCAAT	4320
CTTTAGAAAA GGCATAGTCT ACTTGTATA AATCGTTAGG ATACTGCCTC CCCCAGGGTC	4380
TAAAATTACA TATTAGAGGG GAAAAGCTGA ACACGTAAAGT CAGTTCTCAA CAATTTAGAA	4440
GGAAAACCTA GAAAACATTG GGCAGAAAAT TACATTCGA TGTTTTGAA TGAATACAAG	4500
CAAGCTTTA CAACAGTGC GATCTAAAAA TACTTAGCAC TTGGCCTGAG ATGCCTGGTG	4560
AGCATTACAG GCAAGGGAA TCTGGAGGTA GCCGACCTGA GGACATGGCT TCTGAACCTG	4620
TCTTTGGGA GTGGTATGGA AGGTGGAGCG TTCACCAGTG ACCTGGAAGG CCCAGCACCA	4680
CCCTCCTTCC CACTCTCTC ATCTTGACAG AGCCTGCCAG AGCGCTGACG TGTCAGGAAA	4740

ACACCCAGGG	AACTAGGAAG	GCAC TCTGC	CTGAGGGGCA	GCCTGCCTTG	CCC ACTCCTG	4800
CTCTGCTCGC	CTCGGATCAG	CTGAGCCTTC	TGAGCTGGCC	TCTCACTGCC	TCCCCAAGGC	4860
CCCCTGCCTG	CCCTGTCAGG	AGGCAGAAGG	AAGCAGGTGT	GAGGGCAGTG	CAAGGAGGGA	4920
GCACAACCCC	CAGCTCCCAG	TCCGGGCTCC	GACTTGTGCA	CAGGCAGAGC	CCAGACCCTG	4980
GAGGAAATCC	TACCTTGAA	TTCAAGAAC	TTTGGGAAT	TTGGAAATCT	CTTTGCC	5040
AAACCCCCAT	TCTGTCCTAC	CTTTAATCAG	GTCCTGCTCA	GCAGTGAGAG	CAGATGAGGT	5100
GAAAAGGCCA	AGAGGTTTGG	CTCCTGCCA	CTGATAGCCC	CTCTCCCCGC	AGTGTGTTGTG	5160
TGTCAAGTGG	CAAAGCTGTT	CTTCCTGGTG	ACCCTGATTA	TATCCAGTAA	CACATAGACT	5220
GTGCGCATAG	GCCTGCTTG	TCTCCTCTAT	CCTGGGCTTT	TGTTTGCTT	TTTAGTTTG	5280
CTTTTAGTTT	TTCTGTCCCT	TTTATTAAAC	GCACCGACTA	GACACACAAA	GCAGTTGAAT	5340
TTTTATATAT	ATATCTGTAT	ATTGCACAAT	TATAAACTCA	TTTTGCTTGT	GGCTCCACAC	5400
ACACAAAAAA	AGACCTGTTA	AAATTATAACC	TGTTGCTTAA	TTACAATATT	TCTGATAACC	5460
ATAGCATAGG	ACAAGGGAAA	ATAAAAAAAG	AAAAAAAAGA	AAAAAAAACG	ACAAATCTGT	5520
CTGCTGGTCA	CTTCTTCTGT	CCAAGCAGAT	TCGTGGTCTT	TTCCCTCGCTT	CTTTCAAGGG	5580
CTTCCTGTG	CCAGGTGAAG	GAGGCTCCAG	GCAGCACCCA	GGTTTGAC	TCTTGTTCT	5640
CCCGTGTG	TGAAAGAGGT	CCCAAGGTTTC	TGGGTGCAGG	AGCGCTCCCT	TGACCTGCTG	5700
AAGTCCGGAA	CGTAGTCGGC	ACAGCCTGGT	CGCCTTCCAC	CTCTGGGAGC	TGGAGTCCAC	5760
TGGGGTGGCC	TGACTCCCCC	AGTCCCTTC	CCGTGACCTG	GTCAGGGTGA	GCCCATGTGG	5820
AGTCAGCCTC	GCAGGCCTCC	CTGCCAGTAG	GGTCCGAGTG	TGTTTCATCC	TTCCCAC	5880
GTCGAGCCTG	GGGGCTGGAG	CGGAGACGGG	AGGCCTGGCC	TGTCTGGAA	CCTGTGAGCT	5940
GCACCAGGTA	GAACGCCAGG	GACCCCAGAA	TCATGTGCGT	CAGTCCAAGG	GGTCCCTCC	6000
AGGAGTAGTG	AAGACTCCAG	AAATGTCCCT	TTCTTCTCCC	CCATCCTACG	AGTAATTGCA	6060
TTTGCTTTG	TAATTCTTAA	TGAGCAATAT	CTGCTAGAGA	TTTAGCTGT	AACAGTTCTT	6120
TTTGATCATC	TTTTTTAAT	AATTAGAAC	ACCAAAAAAA	TCCAGAAACT	TGTTCTTCCA	6180
AAGCAGAGAG	CATTATAATC	ACCAGGGCCA	AAAGCTTCCC	TCCCTGCTGT	CATTGCTTCT	6240
TCTGAGGCCT	GAATCCAAAA	AAAAAACAGC	CATAGGCCCT	TTCAGTGGCC	GGGCTACCG	6300
TGAGCCCTTC	GGAGGACCAAG	GGCTGGGCA	GCCTCTGGGC	CCACATCCGG	GGCCAGCTCC	6360
GGCGTGTGTT	CAGTGTGTTAGC	AGTGGGTCA	GATGCTCTT	CCCACCCAGC	CTGGGATAGG	6420
GCGAGAGGAG	GCGAGGAGGC	CGTTGCCGCT	GATGTTGGC	CGTGAACAGG	TGGGTGTCTG	6480
CGTGCCTCCA	CGTGCCTGTT	TTCTGACTGA	CATGAAATCG	ACGCCCCAGT	TAGCCTCACC	6540
CGGTGACCTC	TAGCCCTGCC	CGGATGGAGC	GGGGCCCACC	CGGTTCA	TTTCTGGGGA	6600
GCTGGACAGT	GGAGTGCAAA	AGGCTTGCAG	AACTTGAAGC	CTGCTCCTTC	CCTTGCTACC	6660
ACGGCCTCCT	TTCCGTTGA	TTTGTCACTG	CTTCAATCAA	TAACAGCCGC	TCCAGAGTCA	6720
GTAGTCAATG	AATATATGAC	CAAATATCAC	CAGGACTGTT	ACTCAATGTG	TGCCGAGCCC	6780

TTGCCCATGC	TGGGCTCCCG	TGTATCTGGA	CACTGTAACG	TGTGCTGTGT	TTGCTCCCCT	6840
TCCCCCTTCCT	TCTTGTCCCT	TTACTTGCTCT	TTCTGGGGTT	TTTCTGTTTG	GGTTTGGTTT	6900
GGTTTTTATT	TCTCCTTTG	TGTTCCAAAC	ATGAGGTCT	CTCTACTGGT	CCTCTTAAC	6960
GTGGTGTGA	GGCTTATATT	TGTGTAATTT	TTGGTGGGTG	AAAGGAATT	TGCTAAGTAA	7020
ATCTCTTCTG	TGTTGAACT	GAAGTCTGTA	TTGTAACTAT	GTTTAAAGTA	ATTGTTCCAG	7080
AGACAAATAT	TTCTAGACAC	TTTTCTTA	CAAACAAAAG	CATTGGAGG	GAGGGGGATG	7140
GTGACTGAGA	TGAGAGGGGA	GAGCTGAACA	GATGACCCCT	GCCCAGATCA	GCCAGAAGCC	7200
ACCCAAAGCA	GTGGAGCCCA	GGAGTCCCAC	TCCAAGCCAG	CAAGCCGAAT	AGCTGATGTG	7260
TTGCCACTT	CCAAGTCACT	GCAAAACCAG	GTTTGTTC	GCCCAGTGG	TTCTGT	7320
GCTTCCCCCTC	CCCCCGAGAT	TATTACCACC	ATCCCCTGCT	TTTAAGGAAA	GGCAAGATTG	7380
ATGTTCCCTT	GAGGGGAGCC	AGGAGGGGAT	GTGTGTGTG	AGAGCTGAAG	AGCTGGGGAG	7440
AATGGGGCTG	GGCCCACCCA	AGCAGGAGGC	TGGGACGCTC	TGCTGTGGC	ACAGGTCAGG	7500
CTAATGTTGG	CAGATGCAGC	TCTTCCTGGA	CAGGCCAGGT	GGTGGGCATT	CTCTCTCCAA	7560
GGTGTGCC	GTGGGCATTA	CTGTTAAGA	CACTTCCGTC	ACATCCCACC	CCATCCTCCA	7620
GGGCTCAACA	CTGTGACATC	TCTATTCCCC	ACCCTCCCCT	TCCCAGGGCA	ATAAAATGAC	7680
CATGGAGGGG	GCTTGCAC	TCTTGGCTGT	CACCCGATCG	CCAGCAAAAC	TTAGATGTGA	7740
GAAAACCCCT	TCCCATTCCA	TGGCGAAAAC	ATCTCCTTAG	AAAAGCCATT	ACCCTCATTA	7800
GGCATGGTT	TGGGCTCCC	AAACACCTGA	CAAGCCCTCC	CTCCTCTGAG	AGCGGGAGAG	7860
TGCTGACTGT	AGTGACCATT	GCATGCC	TGCAGCATCT	GGAAGAGCTA	GGCAGGGTGT	7920
CTGCCCCCTC	CTGAGTTGAA	GTCATGCTCC	CCTGTGCCAG	CCCAGAGGCC	GAGAGCTATG	7980
GACAGCATTG	CCAGTAACAC	AGGCCACCC	GTGCAGAAGG	GAGCTGGCTC	CAGCCTGGAA	8040
ACCTGTCTGA	GGTTGGGAGA	GGTGCAC	GGGCACAGGG	AGAGGCCGGG	ACACACTTAG	8100
CTGGAGATGT	CTCTAAAAGC	CCTGTATCGT	ATTCACTTC	AGTTTTGTG	TTTTGGGACA	8160
ATTACTTTAG	AAAATAAGTA	GGTCGTTTA	AAAACAAAAA	TTATTGATTG	TTTTTTGTA	8220
GTGTCAGAA	AAAAGTTCT	TTGTGTATAG	CCAAATGACT	GAAAGCACTG	ATATATTTAA	8280
AAACAAAAGG	CAATTATTA	AGGAAATTG	TACCATTTCA	GTAAACCTGT	CTGAATGTAC	8340
CTGTATACGT	TTCAAAAACA	CCCCCC	ACTGAATCCC	TGTAACCTAT	TTATTATATA	8400
AAGAGTTG	CTTATAAATT	TA				8422

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
- (A) LÄNGE: 8464 Basenpaare
  - (B) ART: Nucleotid
  - (C) STRANGFORM: nicht bekannt
  - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

CTTAGAGTTT CGTGGCTTCG GGGTGGGAGT AGTGGAGCA TTGGGATGTT TTTCTTACCG	60
ACAAGCACAG TCAGGTTGAA GACCTAACCA GGGCCAGAAG TAGCTTGCA CTTTTCTAAA	120
CTAGGCTCCT TCAACAAGGC TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG	180
CACTCCCCCC AACAAATATCC TCCCTCTTCC CCCCCCCCCAC CCCCAGCCCCG TGTGCTCGTT	240
AGGGCAATTG AAAGGACACT CCCATTTTG GTGCCATTGA TGCCCTGTCC ATAATAGCTT	300
CCCTGACTTT TACACCACCC CAACTCCCAA TCTGAAGGAC TGGGAGGTGT GATGCAGGAG	360
AAACTATGGG ACTCTTGGGA GAAGACTATG GAGTTGGCCA GTGATTAAGG CCCACTAATT	420
CCAACTGTGG TAGCACAGAT CTGGCTCCAC ATCAACCCAA TCCAAAATG ACAAGGATAT	480
TTTGCAAAAA AAGAAAGTGG CACCTGTCTG ATCCAGCTCT GACATGGCTA GAGGTGAGTC	540
CTAAACTGAT GGCTTATAAA CTAGCCTGAG CCACAGAAGA GTATGGCCCA GAGTGAAGTG	600
TCATCATCTG TTCACAAGGC ATGCTCCCT AGAAGATAAT GCTAAAGAGG TGCCATGGAG	660
GCAGCAGGAC AAAGTACAGG CAGGCTAGGT GGAGTCAAGC CAGGCCTAGT GCCACAGAAC	720
AAGAGAGCAG TCTGACTAGT AATTAAGAGG GAAGAAAGGA AAATATTCTT CCAATTACTT	780
TCCAGTTCTC CTTTAGGGAC AGCTTAGAAT TATTTGCACT ATTGAGTCTT CATGTTCCCA	840
CTTCAAAACA AACAGATGCT CTGAAAGCAA ACTGGCTTGA AATGGTGACA CTGTCCCACA	900
AGCCACCAGA CATGGCAGTG TTCAGAACTA CCTGTATCTG TATATACCTG CGCTTGTGTTT	960
AAAGTGGGCT CAGCACATAG GATTCCCAAG AAGCTCCGAA ACTCTAAGTG TTTGCTGCAA	1020
TTTTATAAGG ACTTCCTGAT TGCTTTCTCT CTCGTCCTTC CATTCTTCC TTCCTTCCAT	1080
TTCATGCTTT CATTCTTCC CCTAGCTTCT AGTTGTTCT TCTGTTCCAG GCAGCTGCAG	1140
TGCTGAACCA CATGGTTACC TAACAGCAGT CAGCTGCAGC CCTAGGATTC TTCCTGCCCT	1200
TTAACTTCCC ATTGCCAGTG CCAGGTATCA TATTTAACCT TGAGCAAGAG CTGGGCTCTT	1260
TTGAGCCCTC CCTAACCTCT GTGAAGAAGA ACAAGAAGGT AGGAAGCTCT TGCTCTTGCT	1320
AAGAAAAATG TCAAAAGGCT TTCAGACCTT AAACAATGAG CCTTTTCACC TTTTACTCTA	1380
GAAAAGTGGA CTAGAAAATC TGGGTCACAT TGGGTAGCTG AAGGAGATAC AGAGGCCCCCT	1440
ATGGCCTGCC AGAGTCGTTG CATGGCCAA CAGGGGCTCC ATGCCCACTA CCCTTGACCC	1500
TACTCAGAAA TCTAATGTCA TACTTAGTGT GGGCAGGGGA CCTGTCAGGA CAGATGCAGA	1560
CCTAACGCAGG GAGTGACACC AGGGCCCTTG GCCCTTCTTC TGACAAACAT ACACATCCCA	1620
AGTCTTTTC TAGTGGAAATT CTTAACCTCT TGCTCACTGG GGACTGGAA GCATCAGCAC	1680
ATCCCATATT TCAAACCTG CTCCATAAGT ACAGTGGTGA ATTTTATAGA CTTGACTTTG	1740
CTGTGGGGTT TTAATTGGTC AGTTTAATT TGGGATCCCA AAGTTTAAC CTCCATTCAG	1800
GAAGTCCTTA TCTAGCTGCA TATCTTCATC ATATTGGTAT ATCCTTTCT GTGTTACAG	1860

AGATGTCTCA TATCTATCGA AATCTGTCTG AGAAGTACCT TATCAAAGTA GCAAATGAGA	1920
CAGCAGTCCTT ATGCTTCCAG AAACACCCAC AGGCACGTCC CATGTGAGCT GCTGCCATGA	1980
ACTGTCGAGT GTGTATTGTC TTGTGTATTT TCGTTAACGT TCCCCAGCTT CCTTCCTGCG	2040
GTGTAATCAT GGAAGAGTGA AACATCATAG AAATCGTCTA GCACTTCCCTG GCCAGTCCTT	2100
AGTGATCAGG AACCGTAGTT GACAGTTCCA ATTGATAGCT TAAGATAAAA CCATGTTTGT	2160
CTCTTATGGA ATGGTTAGAA CTAAGTGAGA GATCTTGCCC CATTCTGTTT GCCGAATCAT	2220
AGTTGGACTT TTAGTGTATT TGTATCCATT TCCTTGTGCT ATAAAAGCAA ACCCTGCAAC	2280
CAGCTTCCTG TCAGGCAGTC CTTTGCCTG CTCTGCTTT GATCCTCTTA GTCTTGCTTC	2340
TGGTCCCTCC CTGGAGAGGG AGGAGGGGTC AGAAGAGGAA TTCTGGAGGA TCCAGGATAT	2400
GTCCTTCTGA ACTCCTGCTT CTTCCAGTGA CAAAAGGCC CTAUTGCC ACCCCAACCT	2460
GCCCCATGCA CTCCTCTAGG ACACCTTCC ATACTTTCA CAACACCTAG CCAGGTTGAC	2520
ACCAAGTTGT TTATTGTGGT CTGCTTGAA TTTTACCTGT TAGGCTTACT TAGTCCAATC	2580
AAATGGACTC CAAGTTGGGT ATCCCTCATC TTTGGAAGAC AACCTAGGCT GATTAGATAT	2640
TTACTTTGG GATTGCAGCA CTTTGGGTGC CGTTTTCTT TTACTTGGGT TTTATCTGCA	2700
GCTCCCTCAC CACCACCACC ACCCCCCACT TACCTGTATG TAGAACTGAT TTCAAAACTG	2760
CAGGTGGTGG TAACTGCAGC TTCTTAGGGT TTTCTTCACT TCTTGCTTCT TTCCCCATTC	2820
CCTCATCCAC AAATAAGGGC ATCACAAGTC AGTCTCCTT AAGCAGGCAG CTTTGGTGG	2880
GTTTTTCCCC TGGAAGCCAG GGACCCCTGTC AGGCTGCCTC TGCTTGTGG TCAGGTTGAC	2940
AGGAGGTTGG AGGGAAAAGC CTTAAGTCAT GGGATTCTCA CCAGCTGTGT CTGGCTCAGA	3000
CCTGGAATGT GACCTTATT TTGTTGTATT TGAACATTGT AAAGTGTGGG TGGTACCTA	3060
AACTGAATAT GTGAAGAACAT CAGAAACTGA CCAACAGCTT TCAGATACCT GGGGCTAGGT	3120
CACTAAGGTC ACATCCAGTC TTCCCTACCC TGTTCTAGTT GTTAGCTACT ACCTCTCCCA	3180
GATAGATTGC TGTATATCCT CCAACTATGA TCATCCTGGC CCAAGCTTGC CTGTTCTTGA	3240
GTCTGTCTTA ACCAGTGGAA CTGCTGCCCT TGGTGTGCAG TGAGTTGAGG ACTCTTGGTC	3300
ACAGCCAGGC TCTAGTAGTA CAGCTCCTT CTGCTGGTGC TGTATTCCA TATCAAAAGG	3360
CACAGGGGAG ATCTAGAAAT GCCATCTCCC CCAGTCCATC AGTGCCAAAC AAGCCCATGA	3420
TCCCAGCATG GGTACAGACA ACTCTGTTCA GTGCTATCAC AACAGACTAG AGGCCATGAA	3480
CATTGGACGT GGGAACCGAGA GCAACCCGAA TTGCTGCTGC TTTATTCAAGC TTTCCGTTGC	3540
TCTGACAATG ATAAAACAAG GCAGTAACCT AAAACAGACT GCCAGGTTTG GCAGAGAAAG	3600
GAAATTCCCTT AGCTGACAGC ACCTCTGGAT TTTAAATAGG TTGTAATAAG TGGCTCAAAC	3660
CCATCCAGGA AAAAGAAAAA GGGTTAGAAC TGACCAAGATG AGACCAGCCT GATTTCATGC	3720
AGCCCAAATG GAGTCCAGCT GTCTGAACTC TGCAGCACTT CTCTACTACA GTCTCCTAGA	3780
GCATTCCAGC CAGGCTCTTC AGGCTGAGGA GACATCACAG GTGCCAGTTC TTCAAGAAGA	3840
CTTTTGTGCA TCAGTTCATA GCCTATATCT TTGCCAAGA TTGTAGATTC AGGTTAACAC	3900

TACAGATTCT	AGGGCAGATG	ACTGAGACTC	AGAAAAAAAG	CCCCTGTGGA	CTGTGGTATA	3960
GCGAAGTACA	AAAACTGAAG	GGGGCTAGGG	CAGATGCCGC	ATGCCTCATG	CCAGAGCCAA	4020
GCCCTCTGCT	CCATCCACAT	CCTTTCTGG	CTCCTCTTC	CTGCTCTCTG	CTTCAGTCAA	4080
CCAGCCCCAC	TCTGAAGAGA	TTTGTGATT	CTCTCCATT	TTATGTCTTT	CTCTTTAGG	4140
TACTATATAG	AAAAGGCTTA	GTCTAATTGT	TATAAATTGC	TAGAATACTG	CCTCCCCAG	4200
GGTCTAAAAA	TATATGCTAA	AGGGGAAAAC	TTGAACACTG	AAACCAGTTC	TGAACAATT	4260
AGAAGGAAAA	CCTTGAAAAC	ATTTAACAAA	AAATTATATT	TTAATGTTA	TGAATAAGAG	4320
GAGGCTTTG	AAAAATGTT	GATCTATAAA	TACTTACTTT	AGGCCTGAGG	TGTCTAATGA	4380
GTGAACTGAG	CAATGGGAAC	TCAAGGCTGA	AGCCTCCTGC	ATCAGAGGAG	GTAGAACCAAG	4440
GAGCCTCTTG	AGATTTGAGG	TGTTTAGCA	TTGGAAAGCC	ACTCTTGAGG	TAGCTGGCCC	4500
CAGAAACTAC	TTCTGACCTT	GTCATTTGGA	ATGGAGGTTA	GTGGTCTGCC	AGATGCCAA	4560
GCTGCATGAG	ACCAGCTCTT	GGTTTATCAA	TTTGAACACT	CAGTAACCTA	GAAGGCCAG	4620
CACAAAGTGT	CTGCTCTCTT	CTTAAC TGAG	CCTGCCAG	CACTACTGCA	CAAATTAGGG	4680
AGGGTCTACT	TCCTACAGAG	CATCCCTCCC	TGGGCCCCCT	CCCATCCTTT	GTACTCTACC	4740
TACCTGACCT	TCAGGATCTT	GGCACATACG	AAATGGCTGT	GTAGCAAGCA	CTTGCGCATG	4800
CCCTCCTAAA	CTTACCCAG	AGCCTCTCCC	TGCCTCTTA	AGCCAGTCTG	CCTGTCTTCT	4860
GGGGAGGTGT	TAGAGCCAT	AGAATGGAGA	GGAGAAAGAA	AAGAGGAAGA	GGCAGGCAGG	4920
TAGAAAAAAG	GCTCTGGGAG	GAAAGACAGC	CTCCTAGGCT	TTGCACAAGC	AGGACTCAGC	4980
CCCTTGTGGG	AACTAAGTGC	CATCTTGAG	TTTAAGAAC	TTGGACAAG	TTGCAAATGA	5040
CCTTGCTCC	TTGCTCCTCT	CACCTTTAT	GGGGCCCTGC	TTAGCACTGA	AAGCAAATGC	5100
GCTGAAAAGG	CAAAGAGGTT	TGGCTCCTGC	CCACTGATAG	TCCTTCCCT	GCAGTGTGG	5160
TGTGTCAAGT	GGCAAAGCTG	TTCTTCTGG	TGACTCTGAT	TAGATCCAGT	AACTTAAGAG	5220
ATTTGTATGC	ATAGGTCTGC	TTTGACTCTT	CTATTCTGGG	CTTTTGATTT	GTTTTCAGT	5280
TTTGCTTTA	GTTCCTAT	TTTATTTA	TGCACCAACT	AGACACACAA	AGCAGTTGAA	5340
TTTATATATA	TATATATATA	TATATATCTG	TATATTTCAC	AATTATAAAC	TCATTTGCT	5400
TGTGACGCCA	CACACACACA	AAAAGAAAAA	CCTTTAAAAA	TTATACCTGT	TGCTTAATTA	5460
CAATATTTCT	GATAACCATA	GAGTAGGACA	AGGGAAAAAA	TTTAAAAAAA	AAAAAAA	5520
AAGAAAAAAC	ACATCTGTCT	GCTGGTCACT	TCTTCAATCC	AAGCAGATCT	GTGATCTTC	5580
CTCGCGTCTT	TCAAAGACTT	CCCTGTGCTA	AGTGAAGGAA	GCTCCAGGCT	GCACCCAGGT	5640
TTTGTGCTTT	GTTCCTCCTC	TGTTGTGAAA	GGGGCCCCAA	GATTCTGGGT	ACAGGACAGT	5700
TCATTTCAAGC	ATGGGGTCAG	GAGACAAGAG	CACTCCCTTT	ACATGCTGAC	GTACAGAACT	5760
TAGTGGGAAT	AGCCTAGTCC	CCACCTCTAG	GGATGGGGAG	CTAGCATGCA	TGGGGGTGAC	5820
CCAACCCCT	CCACCTTCC	CTGGCCAGGA	AGAGCCTGTG	TACAGTAAGT	CTGACAAGCT	5880
TTCCCCAGTT	AGCAGGGCTC	AGAGCATT	AAAACCTCC	AAACTTGCT	GAGTCTAGGG	5940

ACTAGAGAGA AGATAGAAGA TTTGGTCTAT CTCCAAGGTG TGTAAGCTGT ACCAGGTAGA	6000
ATGCCAGGGA CCCCCAGAACCA ACATCCAACA GCCCAATGGG TCTCCTCCAG AAAGTAGTGA	6060
AGACTCCAGA AACATCCCTT TCTCTTCTCC CTGCTCCCAT GAGTAACTGC ATTTGCTTTT	6120
GTAATCCTTA ATGAGCATT A TCTGCTAAAA AAAAATT AGCTGTAACA GTTCTTTTG	6180
CAAAGGATC ATTCTTAAAT AATTAAAAC ACCCCCCCCC CAAAAAAAG TCCAGAACCT	6240
TGTTCTTCCA AAGCAGAGAG CATTATAATC AGGGCCAAAA TCTGTCCCAC ACCTCTACCC	6300
CATCTCCTCA TGATTGCTGC TTCTAAGGCC AGAATACAGC AAAGATATTT GTAGGCCCTT	6360
TGGGTGACTG GGCTACCCTT GGAGCTCTTG GAAGATGGGC TGGGAAAGCC TCTGAGACCC	6420
TATCCTAGGG CCTTGCTCTA GGGAGTAATC AGTATTAGTA GAGTGTACCA ACATTATTCC	6480
CCAGCCGGCA TGAGATGGGG GCAGAAGAAG CCAAAGGGTT GTCTCCACTG CTACTTACTT	6540
GGCCACTGAC AGGTAGGTGA CCATGTATGT CCATATGCAT GTTTATGGC TGATGTGAGA	6600
TCAGCACCCA AGTTAGCTTC ACCTGGTGAC CTCTAACCCCT GCCTGGATGG AGCAGGCCAC	6660
CTGGTTCAAT GTTTCTGGGC AGCTGGACAA TGGAGTGCAA AAGGCTTACA GAACTTGAAG	6720
CCTTTCCCTT ACTTGCTAG CACGGCCTCC TTTTCCATTT GATTTGTCAC TGCTTCAGTC	6780
AATAACAGCC GCTCCAGAGT CAGTAGTTGA TGAATATATG ACCAAATATC ACCAGGACTG	6840
TTACTCAACG TGTGCCGAGC CCTTTCCCTTG TGCTGGGCTC CCTGTGTACC TGGACACTGT	6900
AATGTGTGCT GTGTTTGCTC TCCTTCCTCT TCCTTCCTTG CCCTTCCCTT GTCTTCTGG	6960
GGTTTTCTG TTGGGTTTGG TTTGGTTTTA TTTTCCCTT TGTGTTCCAA ACATGAGGT	7020
TTCTCTACTG GTCCTCTTA ACTGTGGTGT TGAGGCTTCT ATTTGTGTAA TTTTGGTGG	7080
GTGAAAGGAA CTTTGCTAAG TAAATCTTT CTGTGTTGA AATGAAGTCT GTATTGTAAC	7140
TATGTTAAA GTAATTGTTCAAG CAGAGACAAA TGCTTCTAGG TACATTTCA TTACAAACAA	7200
AGCATTGAA GGGAGGGAAG TGGTGAATAA GACAAGAGGG GCAATCTGAA TTGATCCCTG	7260
CCCAGATCAG CCAGAACGCTA CCAAAGTTA AGCACTGGTT TTCCATTCCA AGTCAAGAGA	7320
CTGAAGCTGA TGTTTGCCA TTTCAAAAGT CAAAGCAAA CCAGCTTTTC CACCAATGG	7380
ATTCTTGCT TCTCCTTCCC AGATTATTAC TACTGCTGTA ATAATCTAGG AGTGCCAGGA	7440
GGGAAAGGAG TATTAACACA GAGCTGTGCT CACTGAGTAT GGAAAGGCTT GGTCTGAGTT	7500
TTCAGGAGGA TGACCCACTG TGGACATGGG GAGAAGACAG AAGATAAATT AGCCGCTCCC	7560
TGCCTAAGAT ACCTCTTAAT AGATAAGTCA AGGCCATGGA CATTATTGTC TACAAGGCAT	7620
GTTCAAAGA CATGACCAGT CAGGACACTT CTGTCATACT CCATGTTGCC CCCTAGTACA	7680
CAGTACTAAT CTGATATCTC TGTTCCCGCC ATGCCTGGGG GATAAAATGA TAGCAGAGAC	7740
TCCTTCCCTT CAATGTGATC TAATTCCCAA CAAAATCTGG GCCTGAGATA CCACCTGTTT	7800
CTATGGCAAA CATCCTCAGT AAAGTGTAT TCTCATTGCA GATTGTTCCA GCCTAATGTA	7860
AGAGGAACAG AGCAGTGTTC CCTTGAGGCC TCATGTGGAC AGTTCTACCT GTAGTGACCA	7920
GTTGGCTATA GTAGTTATTA GCTGGAACAA CCAGACAGGG TACATGCCCT CTCCAAAATC	7980

CATGTTGTAC TCCCCCTCTGC CAGCCAGGGG GGGTGAGATC TGTAGAATAG TGCAGCCAGT	8040
GACAAGCCAC CTTGTGTTTG TCACCAGCTC AAAAACTCAT CTAAGGTTGG GAGCAGGCCAG	8100
ACAAGGCAGA GAGAAAGATC CAGGACAGAC CTAGCTGGC TGGAGGGTC TTGAAAAGCC	8160
CTCTGTCGTA TTCACCTTCA GTTTTGTCG TTTGGGACAA TTACTTTAGA AAATAAGTAG	8220
GTCGTTTAA AAACAAAATA TTGATTGCTT TTTGTAGTG TTCAAAACAA AAGGTTCTTT	8280
GTGTATAGCC AAATGACTGA AAGCACTGAT ATATTTAAAA ACAAAAGGCA ATTTATTAAG	8340
GAAATTTGTA CCATTCAGT AAACCTGTCT GAATGTACCT GTATACGTTT CAAAAACACA	8400
CCCCACTGAA CCCCTGTAAC CTATTTATTA TATAAAGAGT TTGCCTTATA AATTTACATA	8460
AAAAA	8464

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:  
 (A) LÄNGE: 803 Basenpaare  
 (B) ART: Nucleotid  
 (C) STRANGFORM: nicht bekannt  
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCCCCCA ATACTCCCCC	60
AATGTGCTCA TTAGAGATAG CAGTTGAGAG GACACTCCC TTTTGTTGC CCTGTCCATA	120
GCTTCCCTGA CTCTTCCACC ACCCCAACTC CCAATCTGAG GGACCGGGAG GTGCGAGGCA	180
GGAAAAATAT TGGATTCTTT AGAGAAGACT AGAGGTGACC AGTGAUTGTG GCCCAGTAAT	240
TAGAACTGTG GTGGCACAAAG TCTGGCCCCA CATCCACCCCA ATCCAAAAGT GATAAGGATA	300
TTTTGAAAAA CAGGAAAGCA GTACCTGTCT GATCCAGCTC TGGTATAGGT AGGAGTGAGT	360
CCTGAACACTGC TGGATTACAG ACTGGCTTGA GCCACAGAAG ATGATGGACC AGAGTAAAGT	420
ATCATCACCT GCTCACAAAGG CATGCTTCAC TAGAGAATAA TTCTAAAGAG GTGCCATGGA	480
GGCAGCAGGA CAAGGCACAA GCAGTCTGGG TGGGGTCAA GCCAGACCTA GTGCCACAGA	540
ACAAGAGAGC AATCTGTGAC TAGTAGTTAG GGACTTTGTG GATGGACAA GGGGCATGGG	600
GGAAGAAATG AAAATATTCT TCCAATTACT TTCCAGTTCT CCTTTAGGGA CAGCTTAGAA	660
TTATTTGCAC TATTGAGTCT TCATGTTCCC ACTTAAAAAC AAACAGATGC TCTGAAAGCA	720
AACTGGCTTG AAATGGTGAC ACTTTGTCCC ACAAGCCACC AAATGTGGCA GTGTTAGAA	780
CTACCTGGAT CTGTATATAC CTG	803

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 790 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: nicht bekannt
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

TTGCTGCATA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTTATCAGG CTTTTTAGGG TACACCAGCA	60
CCTGCCCTCC ATTCCATCCCT GTTGGGAGAG GGATGGTGTA CTGGTTGTCA CTAGAGACCT	120
AACAGAGTAG GGTTAGTGGG AGCTTACATT TTCAGTGCCA TTAACATTCT AGTCCAAGGT	180
CTTAAATTAT TATGTTGAGG GGTTTTTTT CCCCTGAGGG GGCGGGGGGG TGGGGGGAGG	240
GTTGATTAGA TTCCCTTAGGA AAGAGGGTTG AGACAGACAG CAGAGCACTG AGCAGTTGGC	300
ACTAAAGGAG ACCTTGACTA GGGGCCAGGT GGCATCATCT AATCCAAGG GGCTCCAAGT	360
GAGTATTAGG GTGGGGAAG ACATTATAGA AGGAATAGAA ACAGGATAGC TCAGCCTAAA	420
GAAGAGCGGT TAAAACCCTA CCCACCAGGA GTTGACTTGA AAGAGGCCCC TATGGAGGAA	480
TCCCCAACCA CCAAAGCAA TCTTGAGCTG CAGCTGCTTC ATTTAGTGGA CCTTGTGTAT	540
ATCTGGGTGT GTATGCACAT AGATAGACAG TGAGAAAGAA AACTGTTCTT CCAGTTCTTT	600
TCCAGTGCTA CTAGCTTAGG GACAGGTTAG AACTGTCTGC ACAATTGTGT GATCATTCCC	660
ATTCCCACCTT CAAAACAAAC TGACTGAGAT GTTCAACAGA AAACGGCTT CAATGGTAA	720
CATGCCCTTG CCACTTACTT AAGACACTGG TGTGATGGGG TTTTGAACTC CCTATATTG	780
TAGGTATCTG	790

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

## (i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 841 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: nicht bekannt
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

## (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCT CCCGCCAAA	60
CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCAGTTGAGA GGACACTCCC GTTTCGGTG	120
CCATCAGTGC CCCGTCTACC ACTCCCCAG CTCCCCCAC CTCCCCACT CCCAACACG	180
TTGGGACAGG GAGGTGTGAG GCAGGAGAGA CAGTTGGATT CTTTAGAGAT GGATGTGACC	240

AGTGGCTATG GCCCGTGCAGA TCCCACCCGT GGCGGCTCAA ATCTGGCCCC ACCCCAGCCC	300
CAATCCAAAA CTGGCAAGGA CGCTTCACAG GACAGGAAAG TGGCACCTGT CTGTTCCGGC	360
ATGGCTAGGA GGGAGTTGTC CCTTGAACTA CTGGGTGTA ACTGGCCTAA ATCACAGGAG	420
AGGATGGCCC AGGGTGAGGT GGCGATGGTCC ATTCTCAAGG GACGTCCCTCC AGTTGGTGGC	480
ACTAGAGAGG CCATGGAGGC AGTAGGACAA GGCACAGGCA GGCTGGCCA GGGTCAGGCC	540
GGGCCGAACA CAGCGGGGTG AGAGGGATTG CTCGTCTCAG AGCAGTCTGT GACCGGTAGT	600
TAGGGACTTA GTGGACAGGG AAGGGGCAAA GGGGGAGGAG AAGAAAATGT TCTTCCAGTT	660
ACTTTCCAAT TCTACTCCTT TAGGGACAGC TTAGAATTAT TTGCACTATT GAGTCTTCAT	720
GTTCCCACCT CAAAACAAAC AGATGCTCTG AGAGCAAAC GGCTTGAATT GGTGACGTTT	780
AGTCCCTCAG GCCACCAGAT GTGATGGTGT TGAGAACTAC CTGGATATGT ATATATAACCT	840
G	841

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
- (A) LÄNGE: 846 Basenpaare
  - (B) ART: Nucleotid
  - (C) STRANGFORM: nicht bekannt
  - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCT CCCGCCAAA	60
CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCAGTTGAGA GGACACTCCC GTTTTCGGTG	120
CCATCAGTGC CCCGTCTGCA GCTCCCCAG CTCCCCCAG CTCCCCCAGT CCCAACACG	180
TTGGGACAGG GAGGTGTGAG GCAGGAGAGA CAGTTGGATT CTTTCGAGAA GATGGATATG	240
ACCAGTGGCC ATGGCCTGTG CGATCCCACC CGTGGCGGCT CAAGTCTGGC CCCACACCAG	300
CCCCAATCCA AAACCTGGCAA GGACGCTTCA CAGGACAGGA AAGTGGCACC TGTCTGCTCC	360
AGCTCTGGCA TGGCTAGGAG GGAGTCGTCC CTTGAACTAC TGGGTGTAGA CTGGCCTGAA	420
CCACAGGAGA GGATGGCCA GGGTGAGGTG GCATGGTCCA TTCTCAAGGG ACgtcctcca	480
ACGGGTGGCG CTAGAAAGGC CATGGAGGCA GTAGGACAAG GCGCAGGCAG GCTGGCCCGG	540
GGTCAGGCCG GGCAGGGCAC AGCGGGGTGA GAGGGATTCC TAATCACTCA GAGCAGTGTG	600
TGACTGGTAG TTAGGGACTC AGTGGACAGG GGAGGGCGA GGGGGCAGGA GAAGAAAATG	660
TTCTTCCAGT TACTTTCCAA TTCTCCTTTA GGGACAGCTT AGAATTATTT GCACTATTGA	720
GTCTTCATGT TCCCCACTTCA AAACAAACGA TGCTCTGAGA GCAAACCTGGC TTGAATTGGT	780
GACATTTAGT CCCTCAAGCC ACCAGATGTG AGTGTGAGA ACTACCTGGA TTTGTATATA	840

TACCTG

846

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
- (A) LÄNGE: 813 Basenpaare
  - (B) ART: Nucleotid
  - (C) STRANGFORM: nicht bekannt
  - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACTCCCCAC AACAAACAACC	60
CCCTCCCTCC TCACCCCCACC CCTATCCCCT GTGTGCTCAT TAGAGAGGGC AATTGAGAGG	120
ACACTCCCAT TTTTGGTGCC ACTGATGCC TGTCATAGC TTCCCTGACT TTTACACCAC	180
CCCAACTCCC AATCTGAGGG ACTGGGAGGT GTGACGCAGG AGAAACTATA TAGGACTCTT	240
GGGAGAAGAC TATAGAGTTG GCAAGTGATT GCGCCCCAGT AATTCCAAGT GTGGTAGCAC	300
AAGTCTGGCT CCACACCAAC CCAATCCAAA ACTGACAAGG ACATTTGCA AAAATGAAA	360
GTGGCATTG TCTGATCCAG CTCTGGCATG GCTAGAGATG AGTCTAAAC TGTTGGCTTA	420
TAAACTGGCC TGAGCAACAG AAGAGGATGG CCCAGAGTAA AGTGTCACTA TCTGTTACCA	480
AGGCATGCTC CCCTAGAAGT TCATGCTAAA GAAGTGCCAT GGAGGCAGCA GGACAAAGTA	540
CAGGCTAGGT GGAGTCAGC CAGGCCTAGT GCCACAGAGC AAGAGAGCAG TCTCTGACTA	600
GTAGTTAAGG GGGAGAAAG AAAATATTC TTCCAATTGC TTTCCAGTTC TCCTTTAGGG	660
ACAGCTTAGA ATTATTTGCA CTATTGAGTC TTCATGTTCC CACTTCAAAA CAAATAGATG	720
CTCTGAAAGC AAACCTGGCTT GAAATGGTGA CACTGTCCCC CAAGCCACCA GACAATGGCA	780
GTGTTCAGAA CTACCTGTAT ATGTATATAC CTG	813

## (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
- (A) LÄNGE: 842 Basenpaare
  - (B) ART: Nucleotid
  - (C) STRANGFORM: nicht bekannt
  - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

## (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

TTGCTGCAGA TACTACTGAC CAGACAAGCT GTTGACCAGG CACCTCCCCCT CCCGCCAAA	60
CCTTTCCCCC ATGTGGTCGT TAGAGACAGA GCGACAGAGC AGTTGAGAGG ACACTCCGT	120

TTTCGGTGCC	ATCAGTGCCT	CGTCTACAGC	TCCCCCAGCT	CCCCCCCACCT	CCCCCACTCC	180
CAACCACGTT	GGGACAGGGA	GGTGTGAGGC	AGGAGAGACA	GTTGGATTCT	TTAGAGAAGA	240
TGGATATGAC	CAGTGGCTAT	GGCCTGTGTG	ATCCCACCCG	TGGTGGCTCA	AGTCTGGCCC	300
CACACCAGCC	CCAATCCAAA	ACTGGCAAGG	ACGCTTCACA	GGACAGGAAA	GTGGCACCTG	360
TCTGCTCCAG	CTCTGGCATG	GCTAGGAGGG	GGGAGTCCCT	TGAACTACTG	GGTGTAGACT	420
GGCCTGAACC	ACAGGAGAGG	ATGGCCCAGG	GTGAGGTGGC	GTGGTCCATT	CTCAAGGGAC	480
GTCCTCCAAC	GGGTGGCGCT	AGAGGCCATG	GAGGCAGTAG	GACAAGGCGC	AGGCAGGCTG	540
GCCCCGGGTC	AGGCCGGGCA	GAGCACAGCG	GGGTGAGAGG	GATTCTTAAT	CACTCAGAGC	600
AGTCTGTGAC	TTAGTGGACA	GGGGAGGGGG	CAAAGGGGG	GGAGAAGAAA	ATGTTCTTCC	660
AGTTACTTTC	CAATTCTCCT	TTAGGGACAG	CTTAGAATTA	TTTGCACTAT	TGAGTCTTCA	720
TGTTCCCACT	TCAAAACAAA	CAGATGCTCT	GAGAGCAAAC	TGGCTTGAAT	TGGTGACATT	780
TAGTCCCTCA	AGCCACCAGA	TGTGACAGTG	TTGAGAACTA	CCTGGATTTG	TATATATAACC	840
TG						842

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

Patentanwältin

Andrea Schüller  
Erlid. ....  
Truderinger Str. 246

**EINGEGANGEN**

**05. JULI 1999**

Absender:

ANMELDEAMT  
wie unten angegeben

81825 München

Name und Anschrift des Anwalts, falls kein Anwalt, des Anmelders

**ABSENDEDATUM** beim Anmeldeamt

**30. Juni 1999**

**AKTENZEICHEN DES ANMELDERS ODER ANWALTS**

**K 2690 - sch/msl**

**KENNZEICHNUNG DER VORGEBLICHEN INTERNATIONALEN ANMELDUNG**

Internationales Aktenzeichen	Bezeichnung der Erfindung
PCT/DE <b>PCT/DE 99/01867</b>	Modular aufgebaute RNA-Moleküle ....

Anmelder (Name)

Deutsches Krebsforschungszentrum Stiftung der ....

**MITTEILUNG**

Hiermit wird dem Anmelder mitgeteilt, daß beim Anmeldeamt am

**25. Juni 1999**

(Eingangsdatum der Unterlagen)

Unterlagen eingegangen sind, die eine internationale Anmeldung darstellen sollen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß diese Unterlagen vom Anmeldeamt in Bezug auf die Erfordernisse von Artikel 11 Absatz 1, d.h. auf ihre Übereinstimmung mit den Erfordernissen für die Zuerkennung des internationalen Anmelde datums, noch nicht geprüft worden sind.

Den Unterlagen ist vorläufig das oben angegebene internationale Aktenzeichen zugewiesen worden. Der Anmelder wird hiermit aufgefordert, im Schriftverkehr mit dem Anmeldeamt auf dieses Aktenzeichen Bezug zu nehmen.

Anlage: 2x PCT-Gebührre

**DAS ANMELDEAMT**

Name und Postanschrift des Anmeldeamts	Bevollmächtigter Bediensteter
DEUTSCHES PATENT- UND MARKENAMT 80297 München	<i>Beyer</i>
Telefaxnr. (0 89) 21 95 - 22 68	Telefonnr. (0 89) 21 95 - 32 40